

Heuberger, Wolfgang

Disbui. Mainz

1988



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554422_0025

Meiner Frau Marlene gewidmet

Aus der Abteilung für Endokrinologie und Stoffwechsel
an der II. Med. Klinik und Poliklinik der
Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Beeinflussung der Atmung durch TRH
(Ergebnisse atemphysiologischer Versuche beim Menschen)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
dem Fachbereich der Medizin vorgelegt

von Wolfgang Heuberger
aus Idar-Oberstein
Mainz, 1988

Dekan: Prof. Dr. med. M. Thelen

1. Gutachter: Priv. Doz. Dr. U. Krause

2. Gutachter: Prof. Dr. med. V. Schulz

Tag der Promotion: 23. November 1988

INHALT	Seite
1. EINLEITUNG	1
1.1 Überblick über das Diagnostikum Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und dessen Anwendung in der Schild- drüsenfunktions-Diagnostik	1
1.1.1 Chemische Struktur von TRH	1
1.1.2 Der Hypothalamus und die Biosynthese von TRH	2
1.1.3 Extrahypothalamische Vorkommen von TRH im Nervensystem	3
1.1.4 Verteilung von Thyreotropin-Releasing- Hormon (TRH) außerhalb zentraler und peripherer Neurone des Nervensystems	4
1.1.5 Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) und TRH-Test	6
1.2 Regulation der Atmung	9
1.2.1 Atemzentren	9
1.2.2 Kontrolle der Atmung durch mechanisch- reflektorische Einflüsse	10
1.2.3 Kontrolle der Atmung durch chemische Parameter im Blut	11
1.2.4 Unspezifische Reize, die die Atmung beeinflussen	12
1.3 Hypothalamus und Hypophyse als zen- trale Funktionseinheit für das endo- krine System (Hypothalamus-Hypophysen- system)	14
1.4 Untersuchungen über die atemanalep- tischen Wirkungen der synthetisch her- gestellten, hypophysiotropen Hypothala- mushormone Corticoliberin und Thyro- liberin	15

INHALT	Seite	
1.4.1	Humaner Corticotropin-Releasing-Faktor (hCRF)	15
1.4.2	Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)	15
1.4.2.1	Neuropharmakologische Wirkungen von TRH auf das zentrale Nervensystem (Beispiele)	16
1.4.2.2	Einfluß des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) auf die Atmung des Tieres	19
1.4.2.3	Einfluß von TRH auf die Atmung des Menschen	20
1.5	Fragestellung der Arbeit	22
2.	PROBANDENKOLLEKTIV UND METHODIK	23
2.1	Probandenkollektiv	23
2.2	Methodik	27
2.2.1	Versuchsaufbau	27
2.2.2	Versuchsablauf	30
2.2.3	Testsubstanz Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)	31
2.2.4	Meßmethoden	32
2.2.4.1	Messung der Atemvolumina	32
2.2.4.2	Messung der endexpiratorischen Atemgaspartialdrücke von O ₂ und CO ₂	33
2.2.4.3	Bestimmung der Herzfrequenz	33
2.2.4.4	Quantitative Bestimmung der Hormone und Katecholamine im Serum	34
2.3	Liste der gemessenen Größen und Einheiten	35
2.4	Technischer Ablauf der Probengewinnung und Aufbewahrung	36



INHALT	Seite
2.5	Laboruntersuchungen 37
2.5.1	Katecholamine 37
2.5.2	Adrenocorticotropes Hormon (ACTH) 38
2.5.3	Cortisol 39
2.5.4	Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH) 39
2.5.5	Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) 40
3.	STATISTISCHE AUSWERTUNG 41
4.	ERGEBNISSE 42
4.1	Placebogaben 42
4.2	Wirkungen von Thyroliberin (TRH) 42
4.2.1	Atemvolumen und Ventilation (Atemfrequenz und Atemzeitvolumen) 43
4.2.1.1	Atemflußwerte (Inspiration und Expiration) 43
4.2.1.2	Atmungsfrequenz 45
4.2.1.3	Atemminutenvolumen (Atemzeitvolumen) 46
4.2.2	Partialdrücke der Atemgase O_2 und CO_2 47
4.2.3	Herzfrequenz 48
4.2.4	Auswertung der subjektiven Symptome und der Untersuchungsbefunde 49
4.2.4.1	Intensität der unangenehmen Sensationen (Tabelle 1) 49
4.2.4.2	Intensität der beobachteten Reaktionen (Tabelle 2) 51
4.2.5	Laborbefunde 53
4.2.5.1	Verhalten der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin nach i.v. TRH-Test (400 Mikrogramm) 53

INHALT	Seite
4.2.5.2	Verhalten des ACTH nach 400 Mikrogramm TRH i.v.
	54
4.2.5.3	Verhalten des Cortisols nach 400 Mikrogramm TRH i.v.
	55
4.2.5.4	Stimulation von TSH durch 400 Mikrogramm TRH i.v.
	56
4.2.5.5	Bestimmung der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T ₃) und Thyroxin (T ₄) im Serum
	57
5.	DISKUSSION
	58
5.1	Interpretation der Ergebnisse
	58
5.1.1	In- und expiratorische Atemflußwerte, Atemfrequenz und Atemzeitvolumen
	58
5.1.2	Endexpiratorischer O ₂ - Partialdruck und CO ₂ - Partialdruck
	60
5.1.3	Herzfrequenz
	61
5.1.4	Unangenehme Empfindungen und beobachtete Reaktionen
	61
5.1.5	Laborbefunde
	63
5.2	Abschließende Bemerkungen
	66
6.	ZUSAMMENFASSUNG
	69
7.	LITERATURVERZEICHNIS
	71
	ANHANG
	86
	(Tabellen 3 - 11)

1. Einleitung

1.1 Überblick über das Diagnostikum Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) und dessen Anwendung in der Schilddrüsenfunktions-Diagnostik

Den Arbeitsgruppen von *Guillemin* und *Schally* ist es -nach fast 15 Jahren unermüdlichen Einsatzes- im Jahre 1969 gleichzeitig und unabhängig voneinander gelungen, aus den Hypothalami von Schafen und Schweinen eine Substanz zu isolieren und zu analysieren, die die Sekretion von TSH aus der Hypophyse stimuliert (18, 19, 20).

1.1.2 Chemische Struktur von TRH

Die Substanz wurde chemisch als Pyroglutamyl-histidylprolinamid identifiziert. Dabei bildet die Pyroglutaminsäure (= innermolekulare Säureamidbildung zwischen der Amino-Gruppe und der gamma-Carboxy-Gruppe der Glutaminsäure) das N-terminale Ende der Peptidkette, das C-terminale Ende wird durch Säureamidbildung der freien Carboxy-Gruppe des Prolins (= Prolinamid) blockiert.

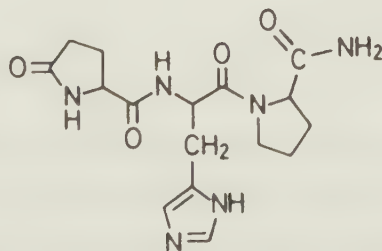


Abb. 1: Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)
(nach *Karlson*), (85)).

Dieses Tripeptid war das erste Releasing-Hormon, das aus dem Hypothalamus isoliert und chemisch charakterisiert wurde, das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH). TRH wird im Serum schnell inaktiviert, die Halbwertszeit beträgt ca. 5 Minuten (116,117).

1.1.3 Der Hypothalamus und die Biosynthese von TRH

Der Hypothalamus, der am Boden des Zwischenhirns liegt, ist über das Infundibulum mit der Hypophyse verbunden. Die Hypophyse liegt unter dem Hypothalamus in der Sella turcica der Schädelbasis. Beide Organe bilden das Hypothalamus-Hypophysen-System (zentrale neuroendokrine Steuerung).

Im Hypothalamus, der bei Wirbeltieren das wichtigste Hirngebiet für die Regelung vegetativer und hormoneller Funktionen ist, liegen im medialen Teil kleinzellige, hypophysennahe Kerne (Nucleus anterior, Nucleus infundibularis, Nucleus ventromedialis, Nucleus dorso-medialis).

Diese hypothalamischen Nervenkerne produzieren Releasing- und Inhibitinghormone, die aus den terminalen Nervenfasern der Neurone in die neurohämale Region der Eminentia mediana (Pars proximalis der Neurohypophyse) freigesetzt werden.

Auf dem Blutwege gelangen die Releasinghormone (Liberine) und Inhibitinghormone (Statine) über das Portalgefäßsystem der Adenohypophyse zu den Drüsenzellen des Hypophysenvorderlappens.

Die neuroendokrinen thyroliberinbildenden Neurone des Hypothalamus liegen als verstreute Nervenzellansammlungen in der periventrikulären Zone (hypophysiotropes Areal), im Bereich des Nucleus suprachiasmaticus (Präoptische Region) sowie im medialen Hypothalamus, in den Nuclei dorsomedialis und ventromedialis (27).

Die Neurone im Hypothalamus, die Releasing-und Inhibitinghormone produzieren, werden von vielen extrahypothalamischen Neuronen innerviert. Afferente und efferente Verbindungen des Hypothalamus zum Limbischen System (Nucleus amygdalae, Hippocampus) und zu bestimmten Strukturen des Hirnstammes (dopaminerge Systeme v.a. im ventralen Mesencephalon, noradrenerge Neurone in der Medulla oblongata und Pons sowie serotoninerge Zellkörper in den Mittellinienkernen von Medulla oblongata, Pons und kaudalem Mesencephalon) beeinflussen die hypothalamische Hormonproduktion.

1.1.4 Extrahypothalamische Vorkommen von TRH im Nervensystem

Mit immunhistochemischen Untersuchungsmethoden ist es in den letzten Jahren gelungen, das ursprünglich im Hypothalamus gefundene Peptidhormon (TRH) auch als Wirkstoff in Neuronen nachzuweisen, die in andere Bereiche des Zentralnervensystems projizieren. Im medialen Vorderhirnbündel ziehen thyroliberinhaltige Efferenzen von den verstreuten Einzelzellen in der periventrikulären Zone des Hypothalamus (hypophysiotropes Areal) caudal zu rostralen Strukturen des Mittelhirns.

Über absteigende Bahnen in der Formatio reticularis erreichen die neuropeptidergen Projektionen die motorischen Kerne der Hirnnerven und setzen sich in das Rückenmark fort.

TRH-haltige Perikarya wurden, wie auch Neurone, die Serotonin und Substanz P enthalten, in den medianen und paramedianen Mittellinienkernen (Nuclei raphe) der Medulla oblongata und des Mesencephalon sowie in den absteigenden Faserprojektionen dieser Kerne zum Vorderhorn des Rückenmarks (Motoneurone) gefunden (26). Im Cerebellum von menschlichen Feten (28), im Thalamus und in der Hirnrinde von erwachsenen Unfallopfern (29) wurde TRH nachgewiesen. In vitro wurde an Hirnstamm-schnitt-Präparaten von ausgewachsenen Meerschweinchen (78) beobachtet, daß TRH die rhythmische Entladung der Neurone induziert, die im kaudalen Teil des Nucleus tractus solitarius, der Pars cardiorespiratoria, liegen.

1.1.5 Verteilung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) außerhalb zentraler und peripherer Neurone des Nervensystems

Neben der Lokalisation von Thyroliberin-bildenden Perikarya im Hypothalamus, den neuropeptiden Projektionen in Strukturen des limbischen Systems und dem Vorkommen thyroliberinerger Fasern in Hirnstamm und Rückenmark, ist es mit immunchemischen Labortechniken gelungen, TRH im Gastrointestinaltrakt (67,68,84), in den Langerhans-Inseln des Pankreas (69,70,71) und im Fortpflanzungssystem von Tier (72) und Mensch (73,74) nachzuweisen. *Tal et al.* (1984) beschrieb die Verteilung von TRH in der Nebenniere (75), *Garland* (1987) untersuchte im Tierversuch die Wirkung des TRH auf die Ausscheidungsfunktion der Niere (22).

Experimentelle Untersuchungen am Menschen zeigen, daß TRH die Säurestimulation des Magens durch Penta-gastrin hemmt (76) und die Resorption von Glucose und Xylose aus dem Darmtrakt verzögert (77).

Die Forschung auf dem Gebiet der Neuropeptide hat erst begonnen. Eine Darstellung der bereits zahlreichen endokrinologischen und neurobiologischen Ergebnisse ist nicht lückenlos möglich.

1.1.6 Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) und TRH-Test

In den letzten 10 Jahren haben sich intravenöse und orale Tests mit dem Thyreotropin-Releasing-Hormon zu den wichtigsten Schilddrüsenfunktionstests entwickelt. Das von hypothalamischen Neuronen gebildete Tripeptid TRH gelangt über die portalen Gefäße zur Hypophyse und stimuliert die Bildung und Ausschüttung von Thyreoidea-stimulierendem Hormon (TSH) aus den basophilen Zellen des Hypophysenvorderlappens.

Das glandotrope Hormon TSH regt die Produktion und Freisetzung der Schilddrüsenhormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) an.

Die Konzentrationen an freien Schilddrüsenhormonen (FT_3 und FT_4) wirken als Regelgrößen durch Rückkopplungsmechanismen auf die Hypophyse und den Hypothalamus zurück. (Abb. 2)

Neben der Sekretion von TSH stimuliert das hypophysiotrope Neuropeptid TRH die Sekretion von humanem Prolaktin (hPRL) (24,25) und potenziert die Wirkung von vasoaktivem intestinalem Polypeptid (VIP) (27). Auf die hypothalamische Stimulation der Prolaktin-Sekretion durch Funktionstests mit TRH soll im Rahmen dieser Arbeit nicht eingegangen werden.

Beim TRH-Test wird die Konzentration des Thyreoidea-stimulierenden Hormons TSH im Serum vor und nach Stimulation durch das hypothalamische Releasing-Hormon TRH gemessen. Dabei kann das synthetisch hergestellte TRH oral, nasal oder intravenös appliziert werden.

Allgemein wird für die Praxis empfohlen, die zeitlich aufwendigeren oralen und nasalen Tests nur für fraglich negative Ergebnisse (z.B. bei Patienten mit fehlendem oder subnormalem TSH-Anstieg nach i.v. TRH = sogenannte "low responders") anzuwenden und dem intra-intravenösen Test den Vorzug zu geben (1).

Auch besteht die Möglichkeit eines falsch positiven Ergebnisses durch Überstimulation, wenn der TRH-Test oral durchgeführt wird (2,3). Wegen der guten Verträglichkeit und der plateauförmigen Serumkonzentration des stimulierten TSH über ca. 2 Stunden hinweg kann die nasale TRH-Anwendung in der Praxis von Vorteil sein (12). Werden TRH-Stimulationstests täglich oder alle 2 Tage wiederholt, nimmt die TSH-Antwort ab (92,108,109,110). Diskutiert wird eine verminderte Resynthese von TSH, eine Veränderung der TRH-Rezeptorenempfindlichkeit und/oder eine Änderung der TRH-Rezeptorendichte. Im allgemeinen wird empfohlen, eine Testwiederholung erst nach einem Zeitintervall von 10 Tagen durchzuführen.

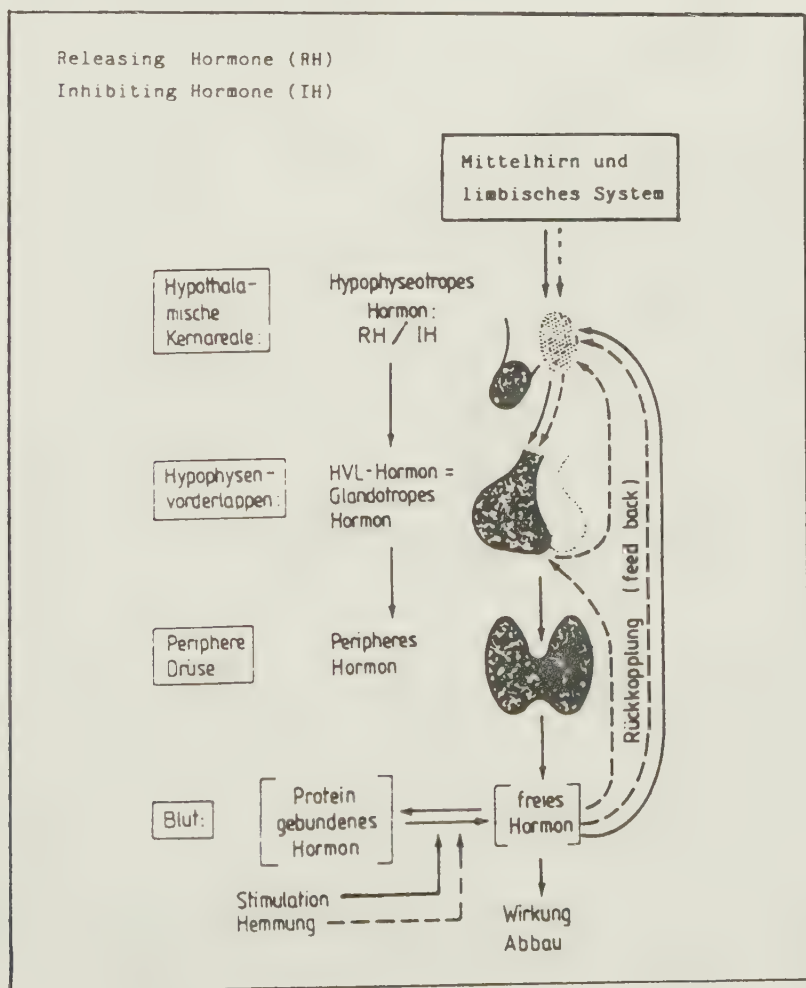


Abb. 2: Regulationsmechanismus der Schilddrüse (modifiziert n. (79)).

Stimulierend auf die TRH-Sekretion wirken nach *Wilber* (1985) (80) Katecholamine (Adr, NE) und 5-Hydroxytryptamin (5-HT), während Gamma-amino-Buttersäure (GABA) und Somatostatin (S-S), vor allem aber Dopamin (DA) eine inhibierende Wirkung ausüben.

Dopamin und Somatostatin haben auch eine direkte hemmende Wirkung auf die TSH-produzierenden Zellen der Hypophyse. Weiter modulierende Wirkungen auf die Hypophyse können inhibierend von Cortisol und Wachstumshormon (GH) ausgehen. Östrogen und Opiode verstärken möglicherweise die TSH-Antwort auf sekretorische Reize.

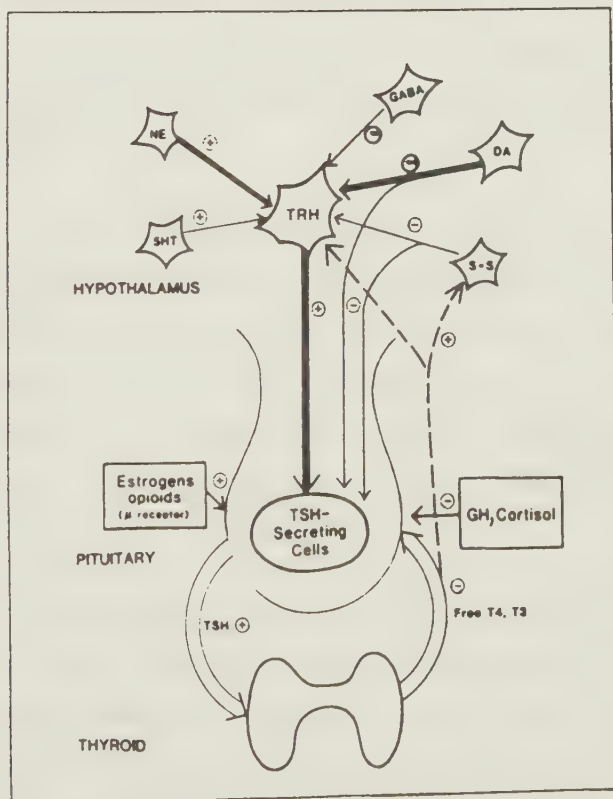


Abb. 3: Hypothalamo-hypophysio-thyreoidaler Regelkreis und die Beeinflussung durch andere endokrine Regelkreise.
(n. *Wilber* und Mitarbeiter (80)).

1.2 Regulation der Atmung

Die optimale Anpassung der Atmung an die jeweilige Stoffwechsellaage ist die Aufgabe der Atmungsregulation. Hierzu ist ein umfassendes und mehrfach überwachtes Kontroll- und Regelsystem erforderlich. (Schema in Abb. 4)

1.2.1 Atemzentren

Die Hirnabschnitte Medulla oblongata, Pons und Mesencephalon werden unter der Bezeichnung Hirnstamm zusammengefaßt. Der gesamte Hirnstamm wird bis zum Zwischenhirn von einem Netzwerk miteinander verbundener, kleinerer und größerer Nervenkerne, der Formatio reticularis, durchzogen.

Neben sensorischen und motorischen Funktionen ist die Formatio reticularis des Hirnstammes auch an vegetativen und endokrinen Leistungen entscheidend beteiligt. Die Atemzentren sind in der Formatio reticularis der Medulla oblongata in respiratorischen Neuronengruppen lokalisiert und auf der ventralen und dorsalen Seite der Medulla oblongata angelegt (13).

Die inspiratorischen Neurone liegen dorsal in zwei unscharf begrenzten Feldern (viszerosensibles Kerngebiet des Tractus solitarius) - medial und lateral der Mittellinie und als ventrale Gruppe in der Nähe des viszeromotorischen Nucleus ambiguus, sowie im Wurzelgebiet des ersten Rückenmarksnerven (21).

Die expiratorischen Neurone sind ebenso paarig vorhanden und liegen, von den Inspirationszentren getrennt, lateral vom Nucleus ambiguus und in einem Gebiet rostral vom Ursprung des ersten Spinalnerven.

Der zentrale Atmungsrythmus wird durch abwechselnde und gleichzeitige Entladungen der inspiratorischen und expiratorischen Neurone bewirkt. Während die Inspirationszentren aktiv sind, ist die Gruppe der expiratorischen Neurone gehemmt und umgekehrt.

1.2.2 Kontrolle der Atmung durch mechanisch-reflektorische Einflüsse

Der zentrale Atmungsrythmus wird durch sensible Vagusfasern gesteuert, die bei einer Blähung der Lunge die Inspiration reflektorisch hemmen und damit die Expiration einleiten.

Umgekehrt registrieren sensible Fasern des Vagus eine Volumenabnahme der Lunge und regen über das Atemzentrum eine verstärkte Inspiration an.

Die Dehnungsreflexbahn beginnt an den peripheren sensorischen Rezeptoren des Lungenparenchyms, den Dehnungsrezeptoren. Diese Rezeptoren sind an der Trachea, den Bronchien und den Bronchiolen zu finden (21). Über afferente Bahnen des N. vagus wird fortlaufend der Spannungszustand der Lunge zur Medulla oblongata gemeldet. Im Regelsystem der respiratorischen Neurone werden die Informationen der Reize verarbeitet. Entsprechend der Lungendehnung kommt es zu einer Abwandlung der Impulsmuster, die über efferente motorische Bahnen zu den Atmungsmuskeln geleitet werden. Durch den Lungendehnungsreflex ist die Amplitude der Atemexkursionen begrenzt.

Die Atemtiefe wird so den jeweiligen Bedingungen angepaßt und die Atmungsarbeit ökonomisch gestaltet (21). Diese reflektorische Kontrolle der Atmungsbewegungen wird als "Hering-Breuer-Reflex" bezeichnet.

Neben den Dehnungsrezeptoren der Lunge greifen die Muskelspindeln der Intercostalmuskulatur (spinale Eigenreflexe der Atemmuskulatur) in die Regulierung der Atmung ein.

1.2.3 Kontrolle der Atmung durch chemische Parameter im Blut

Die Anpassung der Atmung an die Stoffwechselleistungen des Organismus wird vor allem durch bestimmte chemische Parameter wie die arteriellen Blutgaspartialdrücke CO_2 und O_2 und den arteriellen pH-Wert gesichert.

Periphere Chemorezeptoren, die auf beiden Halsseiten an der Teilungsstelle der A. carotis communis in die A. carotis externa und die A. carotis interna -im sog. Glomus caroticum- liegen, vermitteln bei Abnahme des arteriellen O_2 -Partialdruckes (Hypoxie) sowie bei einer Erhöhung des arteriellen CO_2 - Partialdruckes (Hyperkapnie) und einem Absinken des arteriellen pH-Wertes unter den Normwert von 7,4 (Acidose) eine Steigerung der Atmung.

Neben den Chemorezeptoren im Glomus caroticum sind weitere Rezeptoren in den Paraganglien des Aortenbogens lokalisiert (Glomerula aortica).

Die Atmungssteigerung bei einer Abnahme des O_2 -Partialdruckes kommt ausschließlich über die peripheren Chemorezeptoren zustande, dagegen wird der Atmungsantrieb durch einen Anstieg des CO_2 -Partialdrucks und einer Erhöhung der Wasserstoffionenkonzentration überwiegend durch chemosensible Strukturen im Hirnstamm gesteuert (15). Als H^+ -empfindliche Bezirke des Hirnstamms konnten 3 Areale an der ventralen Seite der Medulla oblongata, im Wurzelbereich des N. vagus und des N. hypoglossus nachgewiesen werden (21).

1.2.4 Unspezifische Reize, die die Atmung beeinflussen

Außer den spezifischen Faktoren (Dehnungs-, Mechano-, Chemorezeptoren, chemosensible Strukturen im Hirnstamm u.a.) können unspezifische Reize die Atmung beeinflussen. Hierzu gehören Kalt- und Warmreize (Wechselbäder), Schmerz- und Temperaturreize (Fieber, geringgradige Hypothermie), arterielle Blutdruckreize (Pressorezeptoren) und bestimmte Hormone.

Eine Ventilationssteigerung erfolgt z.B. bei der Ausschüttung von Adrenalin (Arbeit, psychische Erregung) (14,15,21), durch systemische (i.v.) oder topische (i.c.v.) Applikationen von CRF (10,11,16,17,64) und TRH (4,5,6,7,8,9,10,65,66) sowie bei der Erhöhung des Östrogenspiegels (96,103,104,105,106,107) und des Progesteronspiegels im Blut (Schwangerschaft) (87,88,89,96,97,98,99,100,101,102,103).

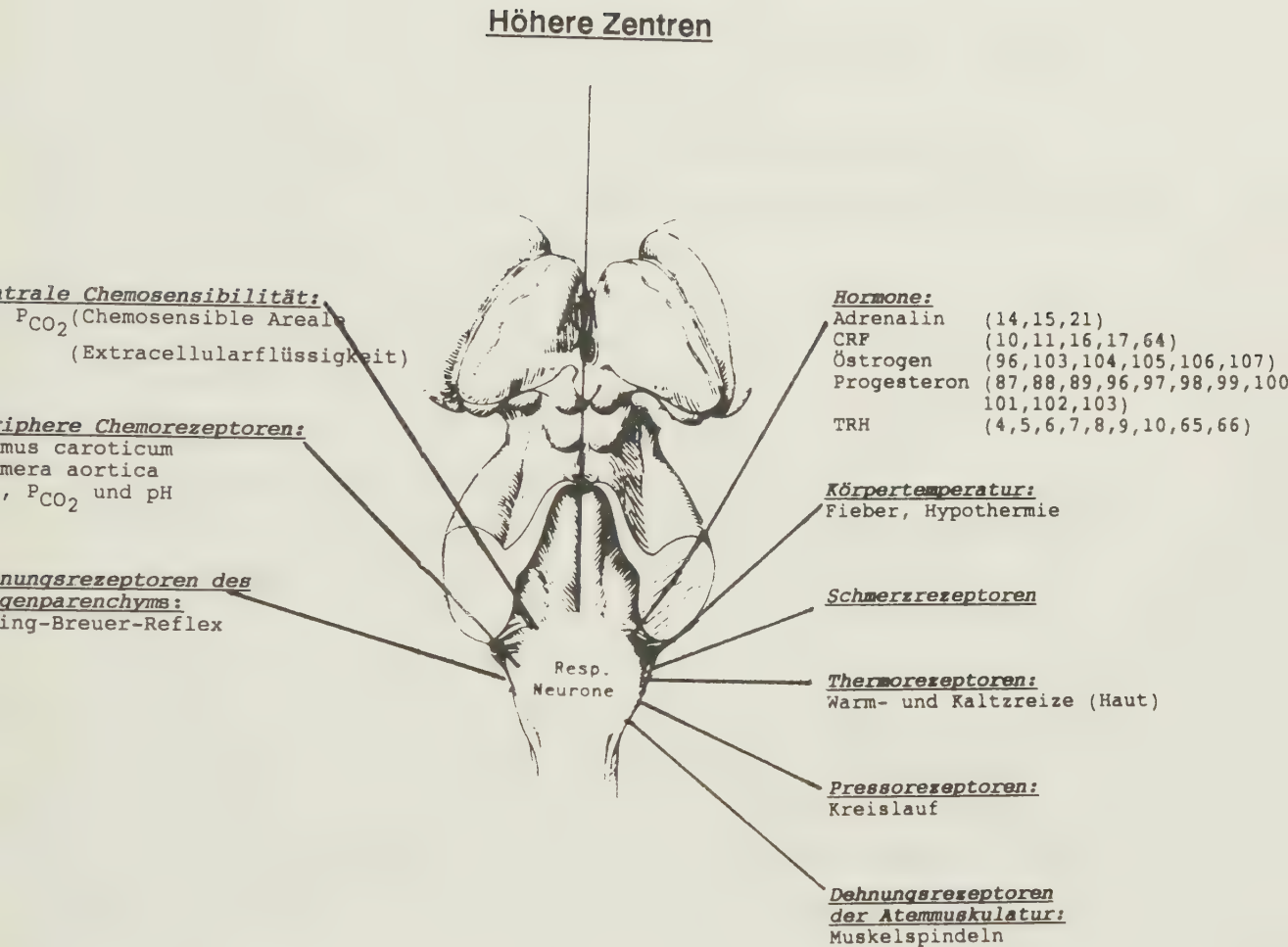


Abb. 4: Schema der spezifischen zentralen Atmungsantriebe, der unspezifischen Atmungsantriebe und der peripheren Rezeptoren, die die Atmung beeinflussen können (modifiziert n. (21) und (86)).

1.3 Hypothalamus und Hypophyse als zentrale Funktionseinheit für das endokrine System (Hypothalamus-Hypophysen-System)

Der Hypothalamus als Regler und Koordinator für die vegetativen nervösen Vorgänge und für die hormonale Steuerung steht anatomisch und funktionell in engen Wechselbeziehungen zur Hypophyse:

Der Hypophysenvorderlappen, die Adenohypophyse, ist als Mittler zwischen Hypothalamus und peripheren endokrinen Drüsen eingeschaltet.

In der Adenohypophyse werden glandotrope und effektorische Hormone gebildet, die durch Releasing- und Inhibitinghormone (Steuerhormone) des Hypothalamus freigesetzt bzw. blockiert werden.

Die adenohypophysären Hormone stimulieren das Wachstum und die Hormonproduktion der peripheren endokrinen Drüsen.

Die Hinterlappenhormone Adiuretin und Oxytocin werden in zwei großzelligen hypophysenfernen Hypothalamuskernen, im Nucleus supraopticus und im Nucleus paraventricularis, gebildet und über den Tractus hypothalamohypophysialis zur Neurohypophyse (Pars proximalis) transportiert (sog. Neurosekretion).

Die neurohypophysären Peptide gelangen auf dem Blutwege als Effekthormone direkt zu ihren Erfolgsorganen (Hauptwirkungen: Regulation des Wasserhaushaltes, Kontraktionen sensibilisierter glatter Muskulatur).

1.4 Untersuchungen über die atemanaleptischen Wirkungen der synthetisch hergestellten, hypophysiotropen Hypothalamushormone Corticoliberin und Thyroliberin

1.4.1 Humaner Corticotropin-Releasing-Faktor (hCRF)

Böhmer et al. (1985) beschrieben eine Anregung der Atmung nach topischer Anwendung von hCRF an den Hirnstammstrukturen des Kaninchens (64).

1985 wurde an einem Untersuchungskollektiv von jungen Männern die atemanaleptische Wirkung von humanem Corticotropin-Releasing-Faktor (hCRF) nach intravenöser Applikation dokumentiert (16).

Weitere Studien am Menschen zu diesem Thema bestätigen die atemstimulierende Wirkung von hCRF (11,17,95).

Nink et al. (10) wiesen 1987 in einer erweiterten Studie eine hochsignifikante ($p < 0,001$) dosisabhängige Anregung der Atmung nach i.v.-Gabe von hCRF nach.

1.4.2 Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)

Neben der Wirkung von Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) auf Hypothalamus, Hypophyse und Schilddrüse wurden in den letzten Jahren von verschiedenen Arbeitsgruppen biologische Wirkungen postuliert und beschrieben, die außerhalb des Regelkreises Hypophyse - Schilddrüse liegen. An einigen Beispielen soll ein kurzer Überblick über die biochemischen und experimentellen Forschungen mit dem hypothalamischen Neuropeptid TRH gegeben werden:

1.4.2.1 Neuropharmakologische Wirkungen von TRH auf das zentrale Nervensystem (Beispiele)

Experimentelle Untersuchungen an Tieren (zentralnervöse Anwendungen von Neuropeptiden, Antagonisten und Antisera der Peptide; in dieser Arbeit v.a. Untersuchungen mit TRH) belegen, daß Neuropeptide an zentralnervös gesteuerten Verhaltensweisen beteiligt sind. Beobachtungen am Menschen ergänzen diese Befunde.

Frühe Studien von *Prange* und *Breese* (1974/1975) belegen, daß Thyroliberin-Verabreichungen bei Narkosen, die durch hohe Dosen von Pentobarbital, Diazepam und Ethanol verursacht sind, antagonistisch wirken; ebenso reduziert TRH die durch Gaben von Pentobarbital, Ethanol und anderen zentral dämpfenden Stoffen induzierte Ausschaltung der zentralen Thermoregulation (33,34,35,36).

Diese Ergebnisse wurden von anderen Arbeitsgruppen bestätigt (6,37,38,39).

Bennett et al. dokumentierten 1986 die Verteilung von TRH im Vorderhorn des menschlichen Rückenmarks (40). Die Konzentration von TRH im Vorderhorn des Rückenmarks ist bei Patienten mit amyotrophischer Lateralsklerose (ALS) erniedrigt (41).

In klinischen Studien beschrieben amerikanische Autoren eine vorübergehende Verbesserung (wenige Stunden bis Tage) der motorischen Funktionen, v.a. eine Verminderung der spastischen Lähmungen und der gesteigerten Eigenreflexe sowie eine Zunahme der Kraft, nachdem den Patienten hochdosierte TRH-Lösungen in den Liquorraum injiziert wurden (30,31,42).

Analoge Erfahrungen konnten auch von deutschen Arbeitsgruppen gewonnen werden (32,58).

Es ergeben sich jedoch bisher keine Hinweise dafür, daß der Krankheitsverlauf der ALS durch diese Therapie-maßnahme beeinflußt werden kann.

In Tierversuchen (Ratte, Kaninchen) erzeugt TRH nach intrathalamischer Injektion (Bereich Regio praeoptica/vorderer Hypothalamus) Hyperthermie (43,44,45,52) und Erregungszustände (Steigerung der motorischen Aktivität) (43), sowie eine Dämpfung des nutritiven Verhaltens mit einer Unterbrechung der Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme (46).

1972 berichteten *Kastin* et al. (82) und *Prange* et al. (83) über eine signifikante kurzzeitige Besserung depressiver Verstimmungen bei psychiatrischen Patienten nach intravenösen Gaben von TRH.

Obgleich das TRH beim Menschen eine psychotrope Wirkung zeigt, hat sich sein Einsatz in der Therapie der Depressionen bisher nicht bewährt (47,48).

TRH soll bei gesunden Personen, in minimalen Dosen verabreicht, die Stimmung anheben und beim Alkoholentzug die auftretenden Symptome psychopathologischer und vegetativer Art mindern (49).

Die Auslösung eines epileptischen Anfalls durch TRH-Injektion wurde von *Maeda* und *Tanimoto* (111) beschrieben.

Metcalfe und *Detmar* (1981) stellten nach neuropharmakologischen Untersuchungen die Hypothese auf, daß TRH im Hirn die Funktion einer endogenen ergotropen Substanz hat (50).

Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) zeigt eine Wechselwirkung mit dem körpereigenen Schmerzkontrollsystem der Endorphine. Im Tierversuch antagonisiert TRH die Wirkung von beta-Endorphin induzierter Hypothermie, Sedation und Katalepsie (51).

1974 wurde von *Breese* et al. (112) beobachtet, daß hohe Dosen von TRH bei Ratten "wet dog shakes" (unkontrollbierbarer Schütteltremor des gesamten Körpers) hervorrufen, ähnlich wie der reine Opiat-Antagonist Naloxon.

Bei der Behandlung morphinsüchtiger Mäuse mit Naloxon konnte im tierexperimentellen Modell gezeigt werden, daß die intracerebroventriculäre (i.c.v.) Injektion von TRH einige Entzugssymptome (Hypothermie, Hypertension) der Naloxon-Behandlung aufheben kann (57).

Amir et al. (1984) nahmen an, daß TRH in vivo als "physiologischer Opiat-Antagonist" wirksam sein kann (56). Weitere Erkenntnisse über die antagonistische Wirkung von TRH auf exogene Opiate und endogene Opiat-Peptide, v.a. die Aufhebung opioidinduzierter zentral-nervöser Dämpfungszustände, ohne jedoch die analgetische Wirkung zu beeinflussen (im Gegensatz zu Naloxon), wurden in Studien an Tieren gewonnen (54,55,56). TRH wurde in septischen- und hypovolämischen Schockexperimenten mit Ratten als Antagonist der im Schock vermehrt freigesetzten endogenen Opiate eingesetzt und konnte deren hypotensiven Effekt aufheben (53,61,62).

Beim anaphylaktischen Schock (Versuch mit Mäusen) bewirkt TRH über eine sympathiko-adrenale Stimulation die Freisetzung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin (56) und erhöht die Überlebenschancen durch eine Verbesserung der hämodynamischen Parameter (53,56). Auf die Heilungsquoten nach Rückenmarkstraumen zeigte TRH im Tierversuch einen günstigen Einfluß (81). TRH erhöht bei Rückenmarks-Verletzten den Blasentonus und verbessert die Detrusorfunktion.

Lenz und Mitarbeiter beschrieben 1986 in einer Pilotstudie die Wirkung von TRH auf die Atmung, auf die Vigilanz und die Schmerzempfindung in der Aufwachphase nach einer modifizierten Neuroleptanästhesie (Fentanyl, Flunitrazepam) bei neurochirurgischen Patienten (63). Sofort nach der Extubation wurden v o r sowie 15, 30 und 60 Minuten nach der intravenösen Applikation von 400 Mikrogramm TRH die Blutgase arteriell bestimmt und die Vigilanz ebenso wie das Schmerzempfinden beurteilt.

Die postoperativen arteriellen Blutgasbestimmungen (pO_2 , pCO_2) zur Beurteilung des pulmonalen Gasaustausches sowie die Prüfung der Bewußseinslage der Patienten in Abständen von 15 Minuten anhand einer Rangskala zeigten gegenüber der Zeitphase vor der TRH-Gabe keine signifikanten Unterschiede.

Auch wurde nach der Injektion von TRH keine Beeinträchtigung der postoperativen Analgesie beobachtet.

1.4.2.2 Einfluß des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) auf die Atmung des Tieres

Erkenntnisse über die atemanaleptischen Wirkungen des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) wurden durch experimentelle Studien an warmblütigen Tieren (Affe, Katze, Kaninchen, Ratte) gewonnen.

Verschiedene Autoren berichteten über eine deutliche Zunahme der Atem- und Herzfrequenz bei narkotisierten Affen nach i.v.-Gabe von TRH (65) und über eine Steigerung der Atemfrequenz bei Kaninchen nach topischer Applikation (i.c.v.) von TRH am ZNS (66,90,91).

Nach intracerebroventriculärer Injektion von TRH beobachteten *Hedner et al.* (1983) (4) eine dosisabhängige ausgeprägte und anhaltende Steigerung der Atemfrequenz, eine Verminderung des Atemzugvolumens und insgesamt einen Anstieg des Atemminutenvolumens.

Niewoehner et al. (5) bestätigten 1983 in einer separaten Untersuchung mit TRH (und anderen Neuropeptiden) diese Änderung der Atemparameter.

Bilaterale TRH-Injektionen in den Nucleus accumbens und in die subkortikalen Anteile des Septums von Ratten, die mit Pentobarbital narkotisiert wurden, reduzieren die Schlafdauer ebenso wie die Hypothermie und bewirken eine Stimulation der Atemfrequenz (6).

Bei veränderten Ventilationszuständen (Apnoe, Dyspnoe) durch eine akute Hypoxie als Folge eines Blutverlustes wurde nach i.v.-Gabe von TRH eine Zunahme der Atemtätigkeit (Ratte) beobachtet (8,53).

Andere Autoren beschreiben einen Anstieg des Blutdruckes und eine Tachypnoe nach Injektion von TRH in das Ventrikelsystem -vierter Ventrikel und Aquaeductus mesencephali- des Hirnstammes, wo die Atmungs- und Vasomotorenzentren lokalisiert sind (7,60).

1986 wurde von *Holtman* et al. (9) im Tierexperiment (Katze) nach i.c.v.-Injektion von TRH eine Anhebung des Atemminutenvolumens nachgewiesen, das über eine Steigerung der Atemfrequenz ohne eine Vertiefung der Atmung (keine signifikante Vergrößerung des Atemzugvolumens) zustande kam.

1.4.2.3 Einfluß von TRH auf die Atmung des Menschen

Unter peripher-venöser Applikation von 200 Mikrogramm Thyroliberin (TRH) dokumentierten 1987 *Nink* und Mitarbeiter an einem Probandenkollektiv von gesunden Freiwilligen einen signifikanten Anstieg ($p < 0,01$) der ventilatorischen Flüsse im Vergleich zur Placebogabe. Beim Atemminutenvolumen fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied (10.)

Bei Stimulationstests mit Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH-Test) berichteten *Snyder* und *Utiger* (23) in einer Studie (1973) über die lineare Dosisabhängigkeit des TSH-Anstiegs nach TRH-Injektion bis zu einer Dosis von ca. 400 Mikrogramm (Abb. 3).

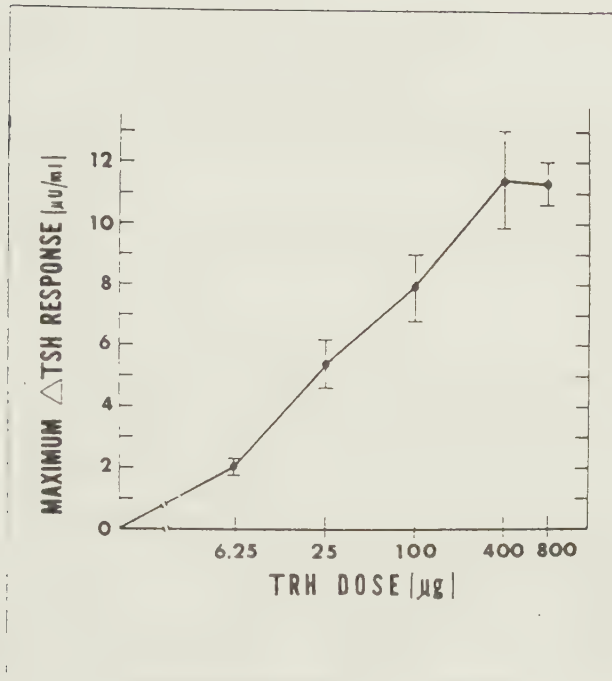


Abb. 5: Abhängigkeit der TSH-Reaktion
von der TRH-Dosis (23)

Das Stimulationspotential von 400 Mikrogramm TRH führt normalerweise zu einer maximalen hypophysären TSH-Ausschüttung mit dem höchsten Delta-Wert (Delta = stimulierter TSH-Wert minus basaler TSH-Wert) von TSH.

In dieser Arbeit wurde für den TRH-Test die Dosis von 400 Mikrogramm Thyroliberin angewandt.

1.5 Fragestellung der Arbeit

Es soll der Einfluß von 400 Mikrogramm intravenös injiziertem, synthetisch hergestelltem Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) auf die menschliche Atmung untersucht werden.

Hierbei werden im einzelnen die folgenden Ziele verfolgt:

1. Es sollen durch einen Pneumotachographen, der an das elektronische Meß- und Aufzeichnungssystem eines Körperplethysmographen angeschlossen war, die in- und expiratorischen Flußwerte und das Atemzeitvolumen vor und nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm Thyroliberin (TRH) kontinuierlich und synchron registriert werden.
2. Es sollen massenspektrometrisch die endexpiratorischen Atemgaskonzentrationen von Sauerstoff ($P_{ET} O_2$) und Kohlendioxid ($P_{ET} CO_2$) während der Ventilation bestimmt werden.
3. Es soll elektrokardiographisch die Herzfrequenz vor und nach systemischer Gabe von 400 Mikrogramm Thyroliberin untersucht werden.
4. Nach Abschluß der Experimente soll jeder Proband ausführlich über die verspürten Wirkungen befragt werden.
5. Zur Kontrolle der Katecholamin- und Hormonspiegel (TSH, T_3 , T_4 , ACTH, Cortisol) im Blut soll den Testpersonen vor und nach den Versuchen mit TRH Venenblut abgenommen werden.

2. Probandenkollektiv und Methodik

2.1 Probandenkollektiv

Es wurden 18 gesunde, männliche Probanden -Ärzte und Medizinstudenten im klinischen Studienabschnitt- für die atemphysiologischen Untersuchungen und die Messung der Herzfrequenz ausgewählt. 15 Personen waren Nichtraucher und 3 Raucher seit 4 bzw. 5 Jahren. Sie gaben einen Tabakverbrauch von 5 - 15 Zigaretten pro Tag an.

Die anthropometrischen Daten der Personen:

N = 18	Alter in Jahren	Körpergewicht in kg	Körpergröße in cm
Mittelwert	27,2	78,9	184,2
Standardabweichung	$\pm 5,5$	$\pm 10,9$	$\pm 7,0$
Variationsbreite	21-40	60-96	170-198

Alle Probanden nahmen freiwillig an den Untersuchungen teil und wurden ausführlich in Einzelgesprächen und schriftlich über die möglichen Nebenwirkungen des peripher-venös injizierten Thyreotropin-Releasing-Hormons aufgeklärt. Alle Personen unterzeichneten die Einwilligungserklärung. Muster zur Dokumentation der Aufklärung und Einwilligung sowie zur Dokumentation der Anamnese und des Untersuchungsbefundes sind in den Abb. 6 und 7, auf den Seiten 25 und 26 nachgedruckt.

Über die biologische Wirkung von Thyroliberin (TRH) auf die Atemphysiologie, insbesondere über den spezifischen Untersuchungsansatz -Nachweis einer atemanaleptischen Wirkung von TRH-, wurden die Testpersonen nicht informiert, um eine unbeeinflusste Aufzeichnung der Atemkurven und der Herzfrequenz zu gewährleisten.

Die Erhebung der Eigen-, Familien- und Sozialanamnese der Testpersonen ergab, daß keine Gegenanzeigen für die Anwendung der Injektionslösung von TRH vorlagen:

Da nach i.v. Injektion von Fremdeiweiß (z.B. Polypeptid TRH) allergische Reaktionen und in sehr seltenen Fällen ein anaphylaktischer Schock auftreten können, wurden alle Probanden eingehend nach lokalen und/oder systemischen Überempfindlichkeitsreaktionen befragt.

Protirelin (TRH) kann bei intravenöser Injektion auf die glatte Muskulatur kontrahierend wirken. Es interessierte in diesem Zusammenhang vor allem, ob Bronchialasthma und/oder andere obstruktive Erkrankungen des Respirationstraktes in der Familien-Vorgeschichte und/oder in der eigenen Vorgeschichte bekannt waren.

Es gab weder in der Familienanamnese noch in der Eigenanamnese der Testpersonen Hinweise auf Bluthochdruckschwankungen, Hochdruckleiden und Diabetes mellitus. Alle Probanden nahmen z.Zt. keine Medikamente.

15 Probanden waren unauffällig in der Vorgeschichte, eine Testperson litt an aktueller asymptomatischer Pollenallergie, eine Person gab eine durchgemachte Nasennebenhöhlenentzündung und eine abgeheilte Mittelohrentzündung an.

Weiter wurde ein ad integrum ausgeheiltes Schädel-Hirn-Trauma von einem Probanden angegeben.

Ifd. Nr.:

Adresse:

In der vorliegenden Studie wird TRH in der Dosierung von
400 µg i.v. injiziert.

In einer abgeschlossenen Vorstudie haben sich zur biologischen Wirkung des TRH interessante Ergebnisse gezeigt. Mit erweiterter Untersuchungsmethodik soll diese Studie durchgeführt werden.

Bei dem o.g. Pharmakon handelt es sich um eine seit über 10 Jahren in der Schilddrüsenfunktionsdiagnostik bewährte, synthetisch hergestellte Substanz, die mit dem natürlich vorkommenden Hormon identisch ist.

Im TRH-Test dieser Studie werden 400 µg Thyreotropin Releasing Hormon (TRH) intravenös injiziert. Diese Dosis wird routinemäßig in großer Fallzahl genutzt.

Beim Einsatz von Thyroliberin (TRH) können leichte subjektive Mißempfindungen wie Übelkeit, Harndrang, Schwindelgefühl und gelegentlich Kopfschmerzen auftreten, die jedoch 1-2 Minuten p. inj. verschwinden. In sehr seltenen Fällen kann, wie allgemein nach Injektionen, eine Überempfindlichkeitsreaktion auftreten.

Durchführung der Untersuchung:

Intravenöser Test: Abnahme von ca. 2 x 20 ml Venenblut zur Hormonbestimmung im Serum. Anschließend i.v. Injektion von 400 µg TRH; 30 Min. nach TRH-Injektion erfolgt Kontrollblutabnahme. Die Untersuchung wird am liegenden Probanden vorgenommen. Die Blutentnahme und Injektion erfolgen über einen peripher-venösen Zugang. Die apparative Messung ist harmlos und nicht invasiv. Eine Messung dauert etwa 30 - 40 Minuten. Eine Wiederholung des Tests sollte frühestens nach 2 Wochen erfolgen.

Ich versichere, daß ich über mögliche Komplikationen und ihre Häufigkeit, sowie über seltene und seltenste Risiken aufgeklärt worden bin und keine Fragen mehr habe. An der Untersuchung nehme ich freiwillig teil.

Die vorliegenden Daten sind nur für den medizinischen und verwaltungsinternen Ablauf bestimmt.

Versuchsleiter: Priv.Do. Dr. U. Krause
betreuender Arzt: Dr. Manfred Nink

**Abb. 6: Muster des Informations- und
Aufklärungsblattes für Probanden**

Priv.Do. Dr. U. Krause
Dr. Manfred Nink / Wolfgang Heuberger

Thema:
Biologische Wirkung des TRH (i.d. Funktionsdiagnostik der
hypothal.-hypophys.-thyreoid.
Achse eingeführte Handelssubstanz
Thyroliberin = TRH)

lfd. Nr.:

Name:
Vorname:
Wohnort:

Geb.-Datum:
Größe:
Gewicht:
Geschlecht:

Telefon:

Auszahlungsmodus:

Vorerkrankungen:

Risikofaktoren: (z.B. Diabetes, Hochdruckleiden, Asthma,
Allergie)

Medikamente:
(endokrinologische Vortestung bekannt? Wenn ja, welche?)

Auswertung:

Eigene Beobachtung:.....
.....
.....

Subjektive Symptome:.....
.....
.....
.....

Videoaufnahme: ja/nein **Cassette Nr.:** **Zählerstand:**

RR vorher:

RR nachher:

Blutabnahme: vor i.v. Applikation: ml.....

nach i.v. Applikation: ml.....

Apparative Besonderheiten:

Sonstiges:

Abb. 7: Muster zur Dokumentation der
Anamnese und des Untersuchungsbefundes

2.2 Methodik

2.2.1 Versuchsaufbau

Alle Messungen erfolgten in bequemer halbliegender Position im Lungenfunktionslaboratorium der Abteilung für Pneumologie der Klinik.

Herzfrequenz und Herzrhythmus der entspannten und ruhig atmenden Probanden wurden durch einen EKG-Monitor kontinuierlich überwacht.

Die ein- und ausgeatmeten Volumina wurden mit Hilfe eines Pneumotachographen direkt registriert (sog. offenes spirometrisches System). Ein Massenspektrometer wurde für O_2 und CO_2 -Analysen eingesetzt. Über ein dichtschießendes Gummimundstück, das mit einer passenden Ausbohrung für die gasansaugende Kapillare des Massenspektrometers versehen war, wurden die Testpersonen an den Pneumotachographen-Meßkopf angeschlossen. Die Nase wurde mit einer Klemme verschlossen. Das Pneumotachographenrohr wurde auf $37^{\circ} C$ aufgeheizt.

Bei verschlossener Nasenatmung sollte eine Austrocknung der Schleimhäute verhindert und eine artefaktfreie Aufzeichnung der Atemparameter gewährleistet werden. Daher wurde die eingeatmete Raumluft ständig mit einem Ultraschall-Kaltluftvernebler (Modell 722, Fa. Hense GmbH & Co., Oer-Erckenschwick) angefeuchtet.

Die peripher-venöse Punktion einer Armvene zur Blutentnahme und Injektion erfolgte über Flügelkanülen (Butterfly^R- 21, Durchmesser innen 0,6 mm).

Mit sterilen, graduierten Einmalspritzen wurde das Venenblut ohne Anlegen einer Staubinde am halbliegenden Patienten abgenommen. Anschließend wurde die Butterfly-kanüle mit einem Infusionssystem verbunden und durch Infusion von physiologischer Kochsalzlösung offen gehalten.

Das Infusionsbesteck mit bakteriendichtem Luftfilter zur einmaligen Verwendung (Perfuflex-Air^R) wurde über einen sterilen Mehrzweck-Verlängerungskatheter von 75 cm Länge und einem Volumen von 3,95 ml an eine Infusionsflasche mit 100 ml isotonischer Kochsalzlösung angeschlossen. Ein Dreiwegehahn (360° drehbar) wurde zwischen Infusionsgerät und Verlängerungskatheter geschaltet.

Die Flasche mit steriler und pyrogenfreier Kochsalzlösung 0,9 % wurde an einem Infusions-Ständer befestigt, der während der Untersuchungsdauer im Rücken der Testpersonen stand.

Die Tropfengeschwindigkeit der isotonischen Kochsalzlösung betrug etwa 80 Tropfen pro Minute.

Für die Bestimmung der Katecholamin- und Hormonkonzentrationen wurde den Testpersonen vor und nach den Experimenten Venenblut abgenommen.

Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 8 schematisch wiedergegeben.

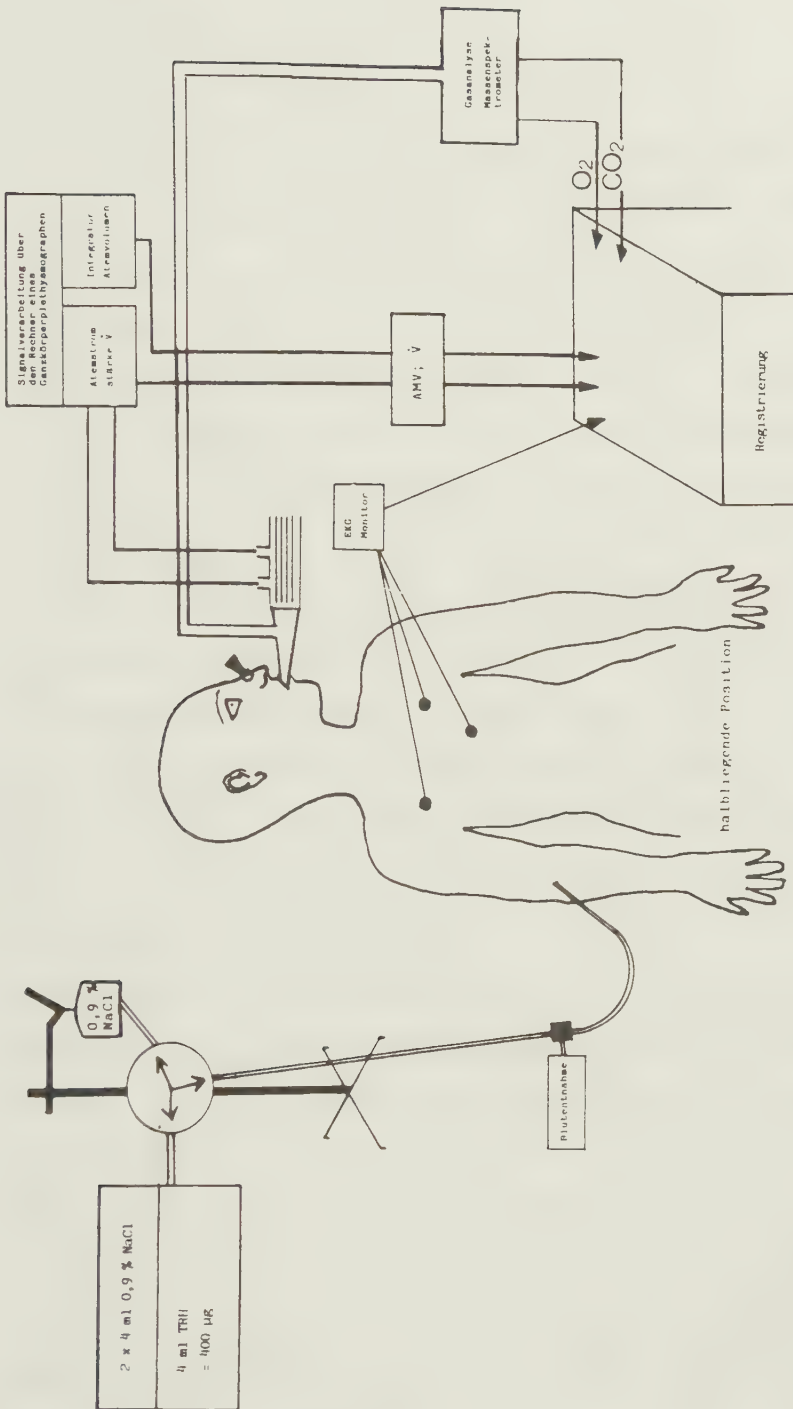


Abb. 8: Schema des Versuchsaufbaus.

Die verwendeten Größen und Einheiten sind in Abschnitt 2.3 erläutert.

2.2.2 Versuchsablauf

Die Probanden wurden aufgefordert, ruhig durch den Mund zu atmen, sich zu entspannen und die Augen zu schließen.

Die Ausgangswerte von Pulsfrequenz und Blutdruck (Methode Riva-Rocci) wurden bestimmt.

Nach einer Adaptationsphase von 5 - 8 Minuten erreichten die Testpersonen einen Gleichgewichtszustand aus arbeitsbedingter Anforderung und reaktiver Leistung des Herz-Lungensystems sowie eine stabile Emotionslage. Zunächst wurden Ruhemessungen durchgeführt.

In willkürlichen Zeitabständen wurden anschließend über ein langes Infusionsschlauchstück (Heidelberger Verlängerung) zwei Placeboinjektionen einer physiologischen Kochsalzlösung verabreicht.

Die Testpersonen waren nicht darüber orientiert, ob und wann die Gabe eines Placebos erfolgte, ebenso war der Zeitpunkt der Testsubstanzgabe den Versuchspersonen nicht bekannt.

15 - 18 Minuten nach Versuchsbeginn und unter Beachtung des Steady-state-Konzeptes wurden den Probanden die Testsubstanz in die rechte Cubitalvene infundiert.

Nach Applikation der Testsubstanz wurde die Spirographie solange fortgeführt, bis weitgehend die gleichbleibenden Ausgangsmuster im Rhythmus der Atmung wieder auftraten. Am Ende der Versuche wurden die Testpersonen ausführlich über die empfundenen Wirkungen befragt.

2.2.3 Testsubstanz Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH)

Um den Einfluß von TRH auf die menschliche Atmung zu untersuchen, wurde das synthetisch hergestellte Diagnostikum Thyroliberin 200 (THR Merck, Darmstadt) peripher-venös injiziert.

Es wurden pro Testperson 2 Ampullen zu je 2 ml mit 200 Mikrogramm Injektionslösung Protirelin (TRH) als 4 ml Bolusgabe über 60 sec. verabreicht. Zwei Placeboinjektionen von je 4 ml einer sterilen isotonischen Kochsalzlösung wurden in willkürlichen Intervallen vor der Testsubstanz gegeben.

Die Temperatur aller Injektionslösungen wurde auf die Umgebungstemperatur des jeweiligen Versuchstages abgestimmt. Die Infusionsgeschwindigkeit der intravenösen Injektionen betrug 80 Tropfen in der Minute.

Nebenwirkungen:

Beim Einsatz von TRH können in Abhängigkeit von Dosis und Injektionsgeschwindigkeit besonders bei nüchternen Patienten leichte Übelkeit, Schwindel, Harndrang, Geschmacksstörungen, Blutdruckschwankungen, Wärme- und Hitzegefühl und ein cerebrales Druckgefühl auftreten, die 2 - 3 Minuten post inject. verschwinden.

In sehr seltenen Fällen kann -wie allgemein nach i.v. Injektion von Fremdeiweiß- eine anaphylaktische Reaktion auftreten.

2.2.4 Meßmethoden

2.2.4.1 Messung der Atemvolumina

Zur Registrierung der Atmung über den Zeitraum von ca. 30 - 35 Minuten wurde ein sog. offenes spirometrisches System benutzt (ungehinderte Atmung von Frischluft durch die Probanden).

Ausgangspunkt der Volumenmessung am offenen System war die Messung der Atemstromstärken V (Volumengeschwindigkeiten) mit Hilfe eines separaten Pneumotachographen (Fa. Fenyves & Gut, Basel, Schweiz), der an das elektronische Meß- und Aufzeichnungssystem eines Ganzkörperlethysmographen (Fa. Fenyves & Gut, Basel, Schweiz) angeschlossen wurde.

Die zeitliche Integration der Atemstromstärken V durch den Rechner des Ganzkörperlethysmographen lieferte fortlaufend und synchron die ventilierten Volumina.

Die Aufzeichnung der Atemvolumina und der in- und expiratorischen Atemflußwerte der Testpersonen erfolgte durch einen Achtfach-Kompensationslinienschreiber (Fa. Fenyves & Gut, Basel, Schweiz). Die Papiervorlaufgeschwindigkeit betrug 30 mm pro Minute.

Vor der Aufzeichnung der Volumen-Kurven eines Probanden wurde die Flow-Einheit des Pneumotachographen mit Hilfe eines Eichprogrammes kalibriert und das Volumensignal einer 1-Liter-Eichpumpe auf jeder Registrierung festgehalten.

Während der Dauer der experimentellen Studie wurde immer mit dem gleichen Pneumotachographen gearbeitet.

2.2.4.2 Messung der endexpiratorischen Atemgaspartialdrücke von O_2 und CO_2

Die fortlaufenden Konzentrationsmessung der in der Ausatemungsluft vorhandenen Gase -Sauerstoff und Kohlendioxid- erfolgte mit einem Massenspektrometer (Medical Gas Analyzer MGA - 1100, Fa. Perkin-Elmer, Ponoma, California). Die Dokumentation der O_2 - und CO_2 -Partialdruckwerte erfolgte gleichzeitig zur Aufzeichnung der gemessenen Atemvolumina auf dem gleichen Schreibpapier durch eigene Meßkanäle des Kompensationsschreibers.

2.2.4.3 Bestimmung der Herzfrequenz

Ein EKG-Monitor (diascope 2, ein Zweikanal-Multiparameterszilloskop mit Digitalanzeige und eingebautem Schreiber der Fa. S & W Medico Technik A/S, Albertslund - Dänemark) wurde während der Versuchsdauer zur kontinuierlichen Überwachung von Herzrhythmus und Herzfrequenz eingesetzt. Zusätzlich wurde über den Schreiber des Monitors das EKG-Bild registriert.

Die Papiervorlaufgeschwindigkeit betrug 50 mm / sec. Die elektrische Aktivität des Herzens wurde mit Klebeelektroden (Ag/AgCl - Elektroden, Fa. S & W Medico Technik A/S, Albertslund - Dänemark) abgeleitet. Als EKG-Ableitung für die Überwachung der Probanden wurde eine modifizierte, bipolare II.-Extremitätenableitung mit 4 Elektroden gewählt.

2.2.4.4 Quantitative Bestimmung der Hormone und Katecholamine im Serum

Die Konzentrationsmessungen der Katecholaminspiegel (Adrenalin, Noradrenalin) und Hormonspiegel (TSH, T_3 , T_4 , ACTH, Cortisol) im Serum der Probanden vor und nach intravenöser TRH-Applikation wurden im endokrinologischen Labor der Universitätsklinik durchgeführt. Die verwendete Meßmethode und die gültigen Normwerte des Labors (Stand: Mai 1987) sowie Einzelheiten der präanalytischen Phase (Vorbereitung der Testpersonen, Blutentnahmen, Probenaufbewahrung usw.) werden in den Abschnitten 2.4 und 2.5 dargestellt.

2.3 Liste der gemessenen Größen und Einheiten

1. Atemminutenvolumen: AMV ($L \cdot \min^{-1}$)

Aus den Kurven wurden die einzelnen Amplituden entnommen und aus ihnen den Mittelwert errechnet.

2. Herzfrequenz: HF ($\cdot \min^{-1}$)

Herzfrequenzbestimmung durch die digitale Anzeige des Herzfrequenzzählers im EKG-Monitor.

3. Atemfrequenz: AF ($\cdot \min^{-1}$)

aus der aufgezeichneten Kurve bestimmte Anzahl der Atemzüge pro Minute

4. Inspiratorischer Atemflußwert:

Delta- V_{insp} ($L \cdot \sec^{-1}$)

die über 1 Minute gemittelten inspiratorischen Atemflußwerte.

5. Expiratorischer Atemflußwert:

Delta- V_{exp} ($L \cdot \sec^{-1}$)

die über 1 Minute gemittelten expiratorischen Atemflußwerte.

6. Sauerstoff-Partialdruck: $P_{\text{ET}} \text{ O}_2$ (mm Hg)

Mittelwert des über 1 Minute am Mund registrierten endexpiratorischen Sauerstoff-Partialdruckwertes mit automatischer Korrektur der Wasserdampfanteile durch elektronische Gerätevorgabe.

7. Kohlendioxid-Partialdruck: $P_{\text{ET}} \text{ CO}_2$ (mm Hg)

Mittelwert des über 1 Minute am Mund registrierten endexpiratorischen Kohlendioxid-Partialdruckwertes mit automatischer Korrektur der Wasserdampfanteile durch elektronische Gerätevorgabe.

2.4 Technischer Ablauf der Probengewinnung und Aufbewahrung

Alle Blutentnahmen für die Bestimmung der Katecholamin- und Hormonkonzentrationen im Serum erfolgten vor und 30 Minuten nach Applikation von synthetisch hergestelltem Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH).

Die Blutentnahmen wurden immer zur gleichen Tageszeit, zwischen 16.00 und 18.00 Uhr, durchgeführt.

Die Antikoagulantien EDTA und Heparin wurden im Einzelfalle -wie weiter unten beschrieben- dem Untersuchungsgut zugesetzt.

Einflußgrößen und Störfaktoren d.h. Körperlage, Dauer der venösen Stauung, letzte Nahrungsaufnahme, körperliche Belastung und psychischer Streß, die schon bei der Blutentnahme Einfluß auf das Meßergebnis haben können, wurden weitgehend vermieden.

Vor der zweiten Serie der Probennahmen über die Dauerinfusionskanüle (hier: Butterfly^R) wurden ca. 5-6 ml Blut abgenommen und verworfen. Dann erst erfolgte die Blutentnahme zur klinisch-chemischen Analytik.

Zur Gewinnung von Serum wurden Einmal-Spritzen aus Plastik mit korpuskulären Zusätzen (Sicherheits - Monovette^R, Fa. Sarstedt, 5223 Nümbrecht) als Gerinnungs- und Zentrifugierhilfen verwandt.

Durch Eiswasserbäder, gekühlte Zentrifugen und rasches Einfrieren unter Temperaturen tiefer als minus 20° Celsius wurden die Serumproben für die Langzeitaufbewahrung vorbereitet.

Bei der Bestimmung der TSH-Konzentrationen im Serum können Pharmaka (Corticosteroide, Jodid, L-Dopa, ACTH, Acetylsalicylsäure u.a.) den TSH-Wert beeinflussen.

2.5 Laboruntersuchungen

2.5.1 Katecholamine

Die Blutentnahme zur Bestimmung der Konzentrationen der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma erfolgte am halbliegenden Probanden, dem ca. 10 Minuten vorher eine Butterfly-Kanüle gelegt worden war. Durch die Infusion von physiologischer Kochsalzlösung wurde die Kanüle offengehalten. Physische und psychische Streßfaktoren wurden möglichst ausgeschaltet. Bei allen Probanden erfolgten die Probennahmen am späten Nachmittag zwischen 16.00 und 18.00 Uhr. Die letzte größere Mahlzeit der Testpersonen lag jeweils 3-4 Stunden zurück. Die venöse Stauung dauerte bis maximal 2 Minuten und war bei 3 der 18 Probanden erforderlich.

In ein Heparin-haltiges Probenröhrchen aus Plastikmaterial wurde ca. 5 ml Vollblut abgenommen und bei 2000 U/min für etwa 10 Minuten zentrifugiert.

Die Temperatur der Zentrifuge (Minifuge GL, Fa. Heraeus-Christ, Osterode) betrug minus 4° Celsius.

Nach der Zentrifugation wurde das Serum mit einer Eppendorf-Pipette für Einmalpipettenspitzen in vorgekühlte Reagenzgläser pipettiert und anschließend rasch bei Temperaturen tiefer als minus 20° Celsius eingefroren. Die Proben wurden aufbewahrt, weil die Analytik erst nach einer größeren Probenzahl erstellt werden sollte.

Bestimmungsmethode:

Fluorometrische Bestimmung nach Trennung mittels Hochdruckflüssigkeits-Chromatographie (HPLC) (93).

Referenzbereiche (Plasma):

Adrenalin : bis 100 Nanogramm/l

Noradrenalin: bis 350 Nanogramm/l

2.5.2 Adrenocorticotropes Hormon (ACTH)

Zur Untersuchung wurde ca. 5 ml Blut in mit EDTA-dikalium präparierte und im Kühlschrank vorgekühlte Sicherheits - Monovetten^R abgenommen.

Neben EDTA enthielten die Blutentnahmeröhrchen Trasylol^R, um den proteolytischen Abbau des Polypeptids ACTH zu verhindern. Die Endkonzentration an Trasylol^R betrug 1000 KIE/ml. Die Blutentnahmezeit lag zwischen 16.00 und 18.00 Uhr.

Unmittelbar nach der Entnahme wurde das Blut in einem Eiswasserbad gekühlt. In einer Kühlzentrifuge wurde das Vollblut bei 2000 U/min und einer Temperatur von minus 4° Celsius zentrifugiert. Das Serum wurde in vorgekühlte Reagenzgläser pipettiert und sofort tiefgefroren. Alle Serumproben wurden bei Temperaturen tiefer als minus 20° Celsius aufbewahrt.

Bestimmungsmethode:

Radioimmunoassay (RIA) aus dem Plasma

Referenzbereich:

basal bis 100 Pikogramm/ml

2.5.3 Cortisol

Die Blutentnahmen für die Bestimmungen des Plasmacortisols der Testpersonen erfolgte zwischen 16.00 - 18.00 Uhr. Als Untersuchungsmaterial wurde hämolyse-freies Serum genommen. Die Serumproben wurden rasch bei Temperaturen tiefer als minus 20° Celsius für die klinisch-chemische Analytik eingefroren.

Bestimmungsmethode:

Radioimmunoassay (RIA)

Referenzbereich:

Abends 2 - 9 Mikrogramm/dl

(Blutentnahme zwischen 16.00 und 18.00 Uhr)

2.5.4 Thyreoidea stimulierendes Hormon (TSH)

Den Testpersonen wurden nach der Blutentnahme von ca. 5 ml Blut für die radioimmunologische, basale TSH-Bestimmung jeweils 400 Mikrogramm Thyreotropin-Relasing-Hormon (TRH) i.v. appliziert. Nach 30 Minuten, als die TSH-Ausschüttung ihr Maximum erreicht hatte, wurden noch einmal ca. 5 ml Blut für die 2. radioimmunologische Bestimmung des TSH-Spiegels im Serum abgenommen.

Die entnommenen Blutproben wurden schonend zentrifugiert, das Serum in Reagenzgläser pipettiert und anschließend tiefgefroren (unter minus 20° Celsius).

Bestimmungsmethode:

Fluoreszenzimmunoassay (DELFLIATM hTSH Kit)

Referenzbereich:

Basal 0,3 - 4 Mikro-E/ml. TSH-Anstieg mindestens 50 % über basal nach intravenöser TRH-Applikation. Die TSH-Konzentration soll gegenüber dem Ausgangswert um mindestens 2,5 Mikro-E/ml ansteigen.

2.5.5 Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3)

Als Untersuchungsmaterial wurde den Testpersonen ca. 5 ml venöses Blut entnommen. Um ein möglichst hämolyse-freies Serum zu gewinnen, wurde schonend bei 2000 U/min zentrifugiert. Die Probengefäße enthielten als Zentrifugierhilfe Kunststoffgranulate.

Kühlhilfen während der präanalytischen Phase waren wegen der Stabilität der Proben nicht nötig.

Alle Serumproben wurden für die spätere klinisch-chemische Analytik bei Temperaturen tiefer als minus 20° C eingefroren.

Bestimmungsmethode:

Vollautomatische radioimmunologische Bestimmungen des Trijodthyronins (T_3 - RIA) und des Thyroxins (T_4 - RIA) mit dem ARIA II (Fa. Becton Dickinson Laborsysteme, Rödermark) nach Krause, U. (94), Mainz

Referenzbereiche:

RIA - T_3 : 84 - 196 Nanogramm / dl

RIA - T_4 : 4,5 - 10,5 Mikrogramm / dl

Statistische Auswertung

Nach elektronischer Datenerfassung erfolgte die statistische Auswertung durch den Wilcoxon-Test für zwei abhängige Stichproben (Paardifferenztest).

Die Atemparameter (*Atemfrequenz, inspiratorische und expiratorische Atemflußwerte, endexpiratorischer Sauerstoff-Partialdruck und endexpiratorischer Kohlendioxid-Partialdruck*) sowie *Herzfrequenz* wurden im Vorher-nachher-Vergleich auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht:

Die Spirogramme und EKG-Ableitungen der 18 Testpersonen wurden 4 Minuten vor und 4 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH ausgewertet.

Die Atemparameter und die Herzfrequenzwerte der letzten Minute vor i.v.- Gabe von TRH jedes einzelnen Probanden wurde mit den jeweiligen Werten der ersten Wirkminute nach vollständiger intravenöser TRH-Injektion auf statistische Unterschiede hin verglichen. Das Signifikanzniveau wurde bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit von $p < 0,05$ festgesetzt.

4. Ergebnisse

4.1 Placebogaben

Nach den intravenösen Placeboinjektionen (2 x 4 ml einer physiologischen Kochsalzlösung) waren in den Spirogrammen keine Abweichungen der 3 Ventilationsgrößen Atemzeitvolumen, Atemzugsvolumen und Atemfrequenz im Vergleich zum Rhythmus der normalen Ruheatmung festzustellen.

Die endexpiratorischen Konzentrationen von Sauerstoff ($pET\ O_2$) und Kohlendioxid ($pET\ CO_2$) zeigten keine Änderungen der Gaspartialdrücke im Verhältnis zu den Partialdrücken der Atemgase bei Ruheatmung. Im Gesamtkollektiv wurden nach Placebogabe keine Unterschiede zur basalen Herzfrequenz beobachtet. Das Steady-state-Konzept wurde von allen Testpersonen unverändert eingehalten. Bei der intravenösen Verabreichung von physiologischer Kochsalzlösungen wurden von den Probanden keine Änderungen im Befinden noch sonstige Effekte wahrgenommen.

Die Zeitphasen der intravenösen Placebogaben sind in den nachfolgenden Abbildungen als **V o r p h a s e** gekennzeichnet.

4.2 Wirkungen von Thyroliberin (TRH)

30 - 40 Sekunden nach Beginn der Infusion von 400 Mikrogramm TRH zeigten sich Einflüsse auf die Ventilationsparameter, auf die Herzfrequenz sowie auf die Parameter des Gasaustausches, auf das Wohlbefinden der Probanden und auf den Schilddrüsenregelkreis. Die intravenöse TRH-Gabe bewirkte bei einigen Versuchspersonen beobachtbare körperliche Reaktionen.

4.2.1 Atemvolumen und Ventilation (Atemfrequenz und Atemzeitvolumen)

4.2.1.1 Atemflußwerte (Inspiration und Expiration)

Thyroliberin (TRH) bewirkte eine eindrucksvolle Vertiefung der Atmung. Sie setzte ca. 30 Sekunden nach Injektionsbeginn ein und hielt bis zu 4 Minuten an. Die inspiratorischen Atemflußwerte stiegen sehr signifikant ($p < 0,01$) von $1,40 \pm 0,47$ l/s (nach Placebo) auf $1,83 \pm 0,67$ l/s (nach TRH) (Abb. 9).

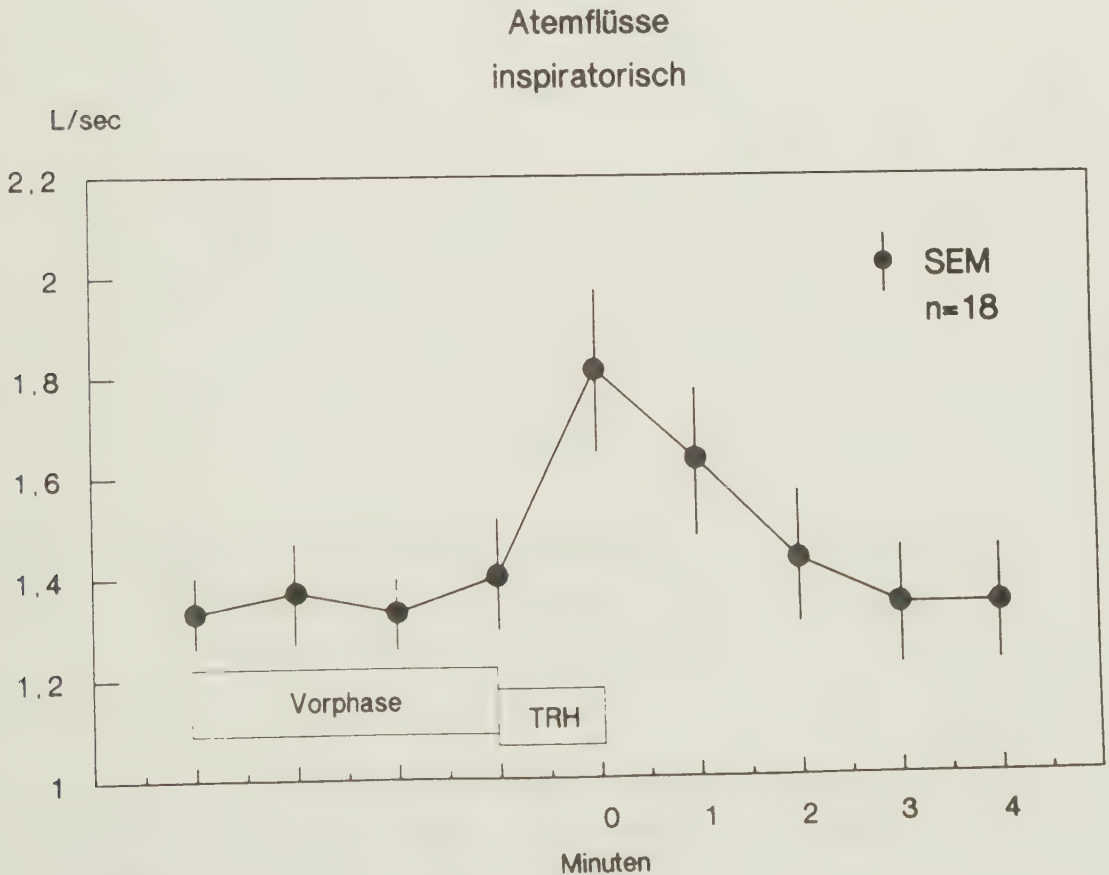


Abb. 9: Inspiratorische Atemflußwerte von 18 männlichen Testpersonen nach Placebo- und nach TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

Die expiratorischen Atemflußwerte nahmen hochsignifikant ($p < 0,001$) von $1,09 \pm 0,43$ l/s (n. Placebo) auf $1,62 \pm 0,90$ l/s (n. TRH) zu (Abb. 10).

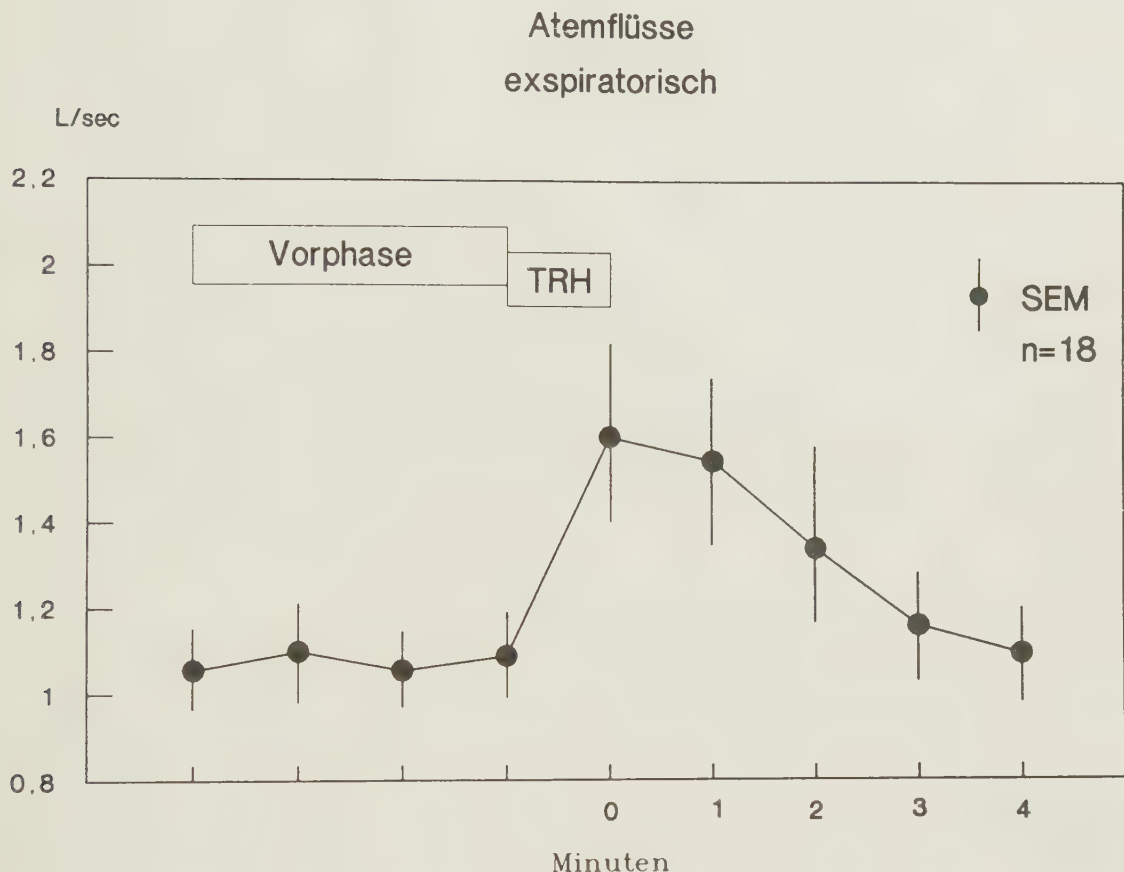


Abb. 10: Expiratorischer Atemflußwert von 18 männlichen Testpersonen nach Placebo- und nach TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

3 - 4 Minuten nach intravenöser TRH-Applikation sanken die Atemflußwerte auf das Niveau der Ausgangswerte. Ein Ergebnisvergleich der in- und expiratorischen Atemflußwerte nach i.v.-Gabe von TRH zeigte, daß die expiratorischen Atemflußwerte mit 49 % (Mittelwert) gegenüber den inspiratorischen Werten mit 31 % (Mittelwert) stärker anstiegen.

4.2.1.2 Atmungsfrequenz

Bei den Änderungen der Atemfrequenz nach TRH-Applikation wurden größere interindividuelle Variationen beobachtet. Im Mittel lag die Frequenzsteigerung bei 12 %, $13,22 \pm 4,92$ Atemzüge/Min. nach Placebo im Gegensatz zu $14,83 \pm 5,83$ Züge/Min. nach TRH (Abb. 11). 5 Probanden zeigten keine Zunahme der Atemfrequenz, 8 Testpersonen wiesen einen mittleren Frequenzanstieg um 7,6 % auf und bei 2 Versuchspersonen wurde ein Ansteigen der Zahl der Atemzüge um durchschnittlich 23 % beobachtet. Bei einer Person nahm die Atemfrequenz um 38 % zu, bei einer weiteren um 83 %. Schließlich zeigte ein Proband einen Atemfrequenzabfall von 7,6 %. Nach 4 Minuten wurden die Frequenzwerte der Vorphase wieder erreicht.

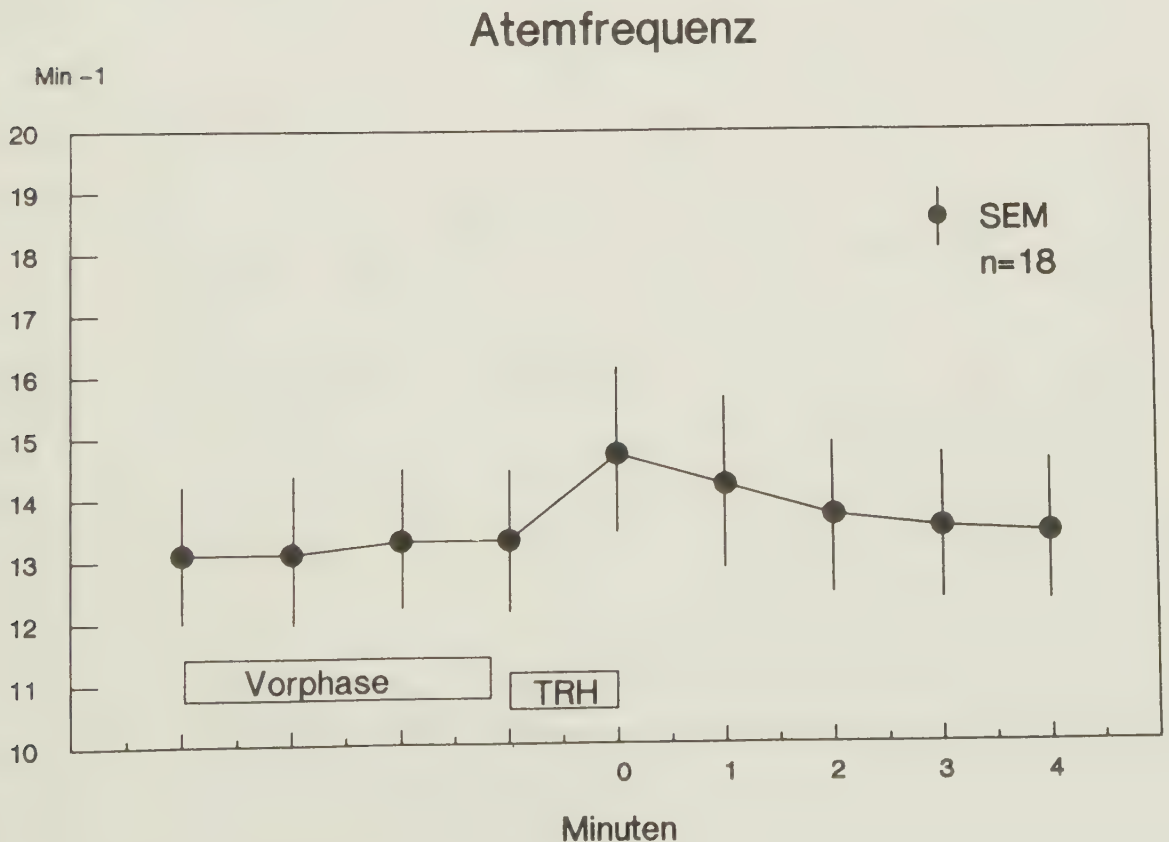


Abb. 11: Atemfrequenz von 18 männlichen Probanden nach Placebo- und nach TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.1.3 Atemminutenvolumen (Atemzeitvolumen)

Das Atemminutenvolumen wurde erheblich über den Ausgangswert angehoben. Es vergrößerte sich hochsignifikant ($p < 0,001$) von $8,23 \pm 2,97$ l (Placebo) auf $10,74 \pm 4,57$ l (TRH). Die Steigerung des Atemvolumens hielt bis zu 2 Min. an (Abb. 12).

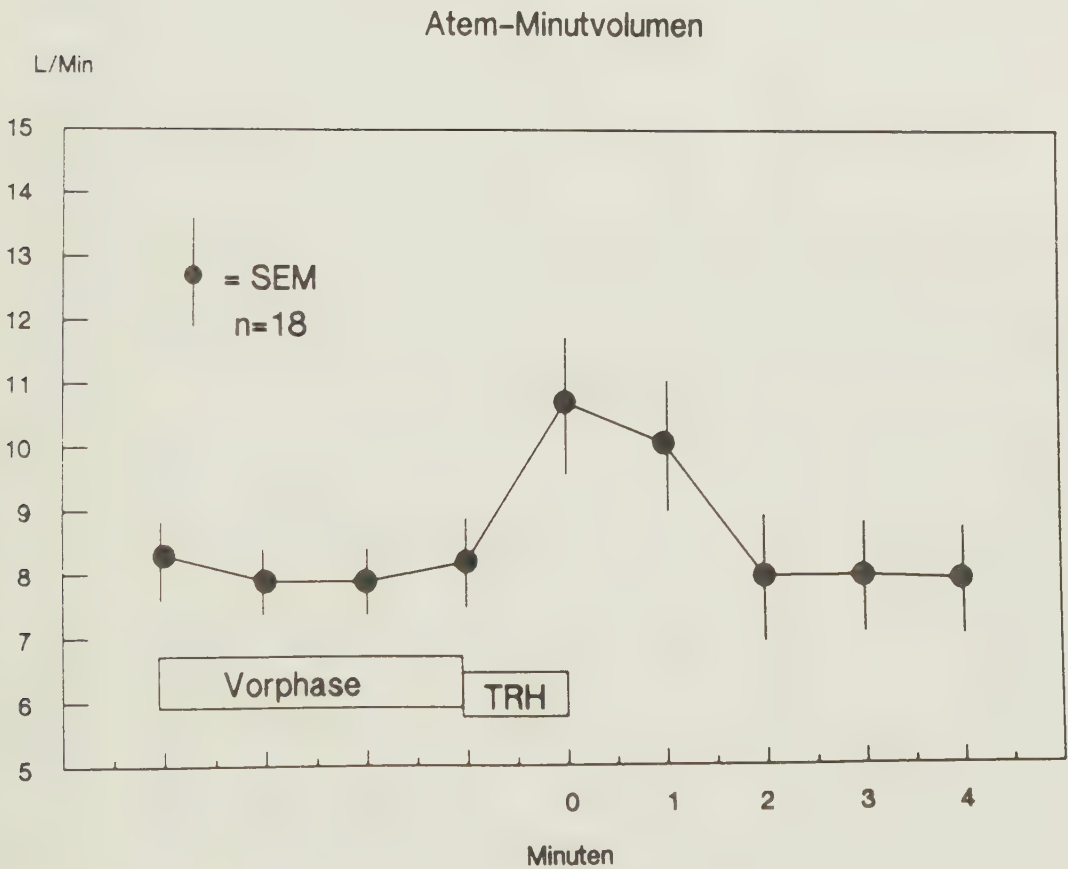


Abb. 12: Atemminutenvolumen (Atemzeitvolumen) von 18 männlichen Probanden nach Placebo- und nach TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.2 Partialdrücke der Atemgase O_2 und CO_2

Die endexpiratorische Atemgaskonzentration von Sauerstoff ($p_{ET} O_2$) stieg nach intravenöser Injektion von TRH erheblich an. Der Unterschied gegenüber der Vorphase (= Zeitabschnitt der Placebogaben) war sehr signifikant ($p < 0,01$). Der endexpiratorische O_2 -Partialdruck erhöhte sich von $101,53 \pm 7,19$ mm Hg (n. Placebo) auf $109,76 \pm 11,73$ mm Hg (n. TRH) (Abb. 13).

Entsprechend der beobachteten Hyperventilation kam es unter i.v.-Gabe von TRH zu einer sehr signifikanten ($p < 0,01$) Abnahme der endexpiratorischen CO_2 -Konzentration ($p_{ET} CO_2$). Der endexpiratorische CO_2 -Partialdruck sank von $36,71 \pm 4,16$ mm Hg (n. Placebo) auf $34,29 \pm 5,65$ mm Hg (nach TRH) (Abb. 13).

Nach 4 - 5 Minuten wurden die Ausgangswerte der Atemgaspartialdrücke von O_2 und CO_2 wieder erreicht.

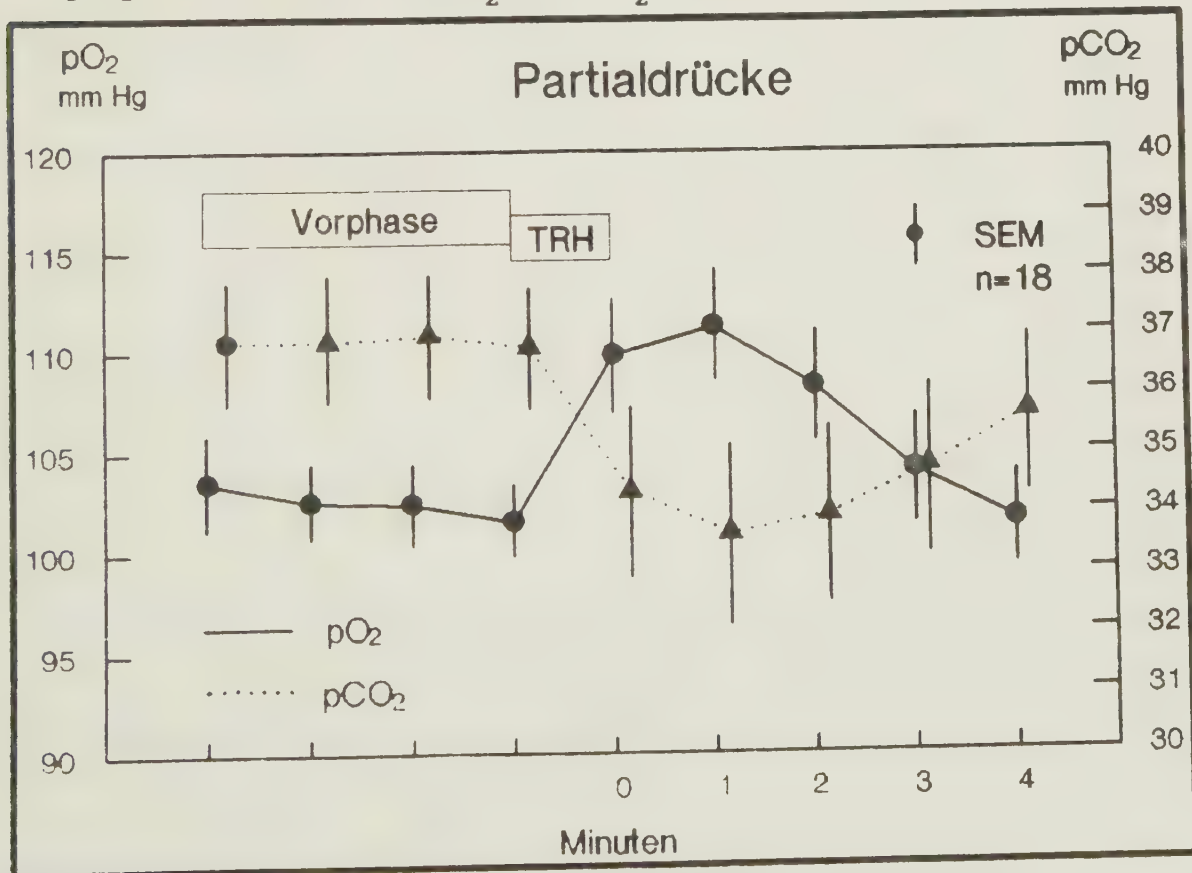


Abb. 13: Endexpiratorischer O_2 -Partialdruck ($p_{ET} O_2$) und CO_2 -Partialdruck ($p_{ET} CO_2$) von 18 männlichen Probanden nach Placebo- und nach TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.3 Herzfrequenz

Im Gesamtkollektiv führte die systemische Gabe von TRH zu einer hochsignifikanten Steigerung ($p < 0,001$) der Herzfrequenz. Die Frequenz nahm von $71,77 \pm 15,83$ Schlägen/min (n. Placebo) auf $86,11 \pm 20,07$ Schläge/min (n. TRH) zu (Abb. 14).

Die Herzfrequenz kehrte innerhalb von 3 Minuten auf den Ausgangswert zurück, fiel in der 4. und 5. Minute geringfügig unter die Schlagfrequenz der Vorphase ab und erreichte 6 Minuten nach intravenöser TRH-Applikation wieder den Bereich der Vorphasenwerte.

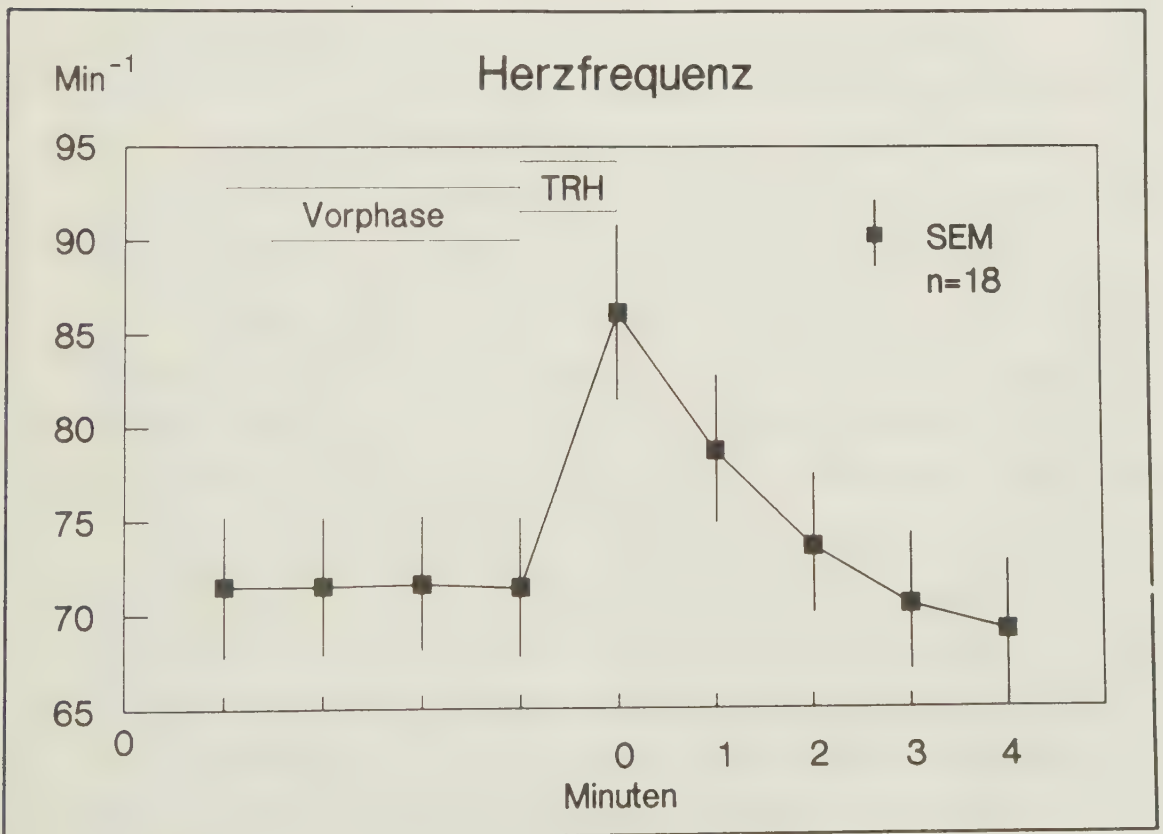


Abb. 14: Herzfrequenz von 18 männlichen Probanden nach Placebo- und nach TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.4 Auswertung der subjektiven Symptome und der Untersuchungsbefunde

4.2.4.1 Intensität der unangenehmen Sensationen (Tabelle 1)

Das Ausmaß der körperlichen Empfindungen wurde nach einem semiquantitativen Schema beurteilt.

Hierbei bedeutet:

- : Keine Mißempfindung bzw. Reaktion
- (+) : Sehr schwache Mißempfindungen bzw. Reaktion
- + : Schwache Mißempfindung bzw. Reaktion
- ++ : Deutliche Mißempfindung bzw. Reaktion
- +++ : Starke Mißempfindung bzw. Reaktion

Alle Probanden verspürten kurz nach intravenöser Applikation von TRH eine Änderung des Wohlbefindens in Form von vegetativen Reaktionen und Kreislaufstörungen. Bei 11 Testpersonen (61 %) traten Harndrang, Schwitzen und Hitze, leichte Übelkeit und Brechreiz sowie eine Steigerung der Ventilation auf, 8 Probanden (44 %) berichteten über ein Gefühl der Unruhe, 7 Testpersonen (39 %) schilderten eine neurologische Symptomatik: Schwindel, Kopfschmerz, Zustand erhöhter Reaktionsbereitschaft und Konzentrationsfähigkeit, Leichtigkeitsgefühl, Kopfdruck, Speichelfluß.

In 6 Fällen (33 %) wurde Herzklopfen und in 3 Fällen (17 %) eine erschwerte Atmung angegeben. Alle Versuchspersonen hatten zwischen zwei und sieben Mißempfindungen. Die am häufigsten aufgetretenen Symptom-Kombinationen waren Harndrang, Hitze und Schweißausbrüche, Brechreiz und Übelkeit, Ventilationssteigerung sowie Unruhe. Die Dauer der unangenehmen Empfindungen erstreckte sich zwischen 30 Sek. (Übelkeit und Brechreiz) und mehreren Minuten (Ventilationssteigerung).

Mißempfindungen p.i. von 400 Mikrogramm TRII

Lfd. Nr.	Harndrang	Hitzewallungen Wärmegefühl Schweißausbruch	leichte Übelkeit Brechreiz	Ventilations- steigerung	Neurologische Symptomatik *	Herzklopfen	Dyspnoe	Unruhe
1	-	+++	++	++	-	++	(+)	++
2	-	+	+++	+++	-	-	-	++
3	-	+	(+)	+	+	-	-	-
4	+	++	-	+	-	+	-	-
5	++	-	(+)	-	-	-	-	-
6	+	(+)	(+)	-	-	-	-	-
7	+	-	-	-	+	-	+	+
8	-	-	++	+	-	(+)	-	+
9	-	-	(+)	-	-	+	-	-
10	-	+	+	(+)	-	-	-	-
11	-	+	-	-	-	+	-	+
12	++	+	+	+	-	-	-	(+)
13	+	+	-	++	+	+	-	+
14	++	-	(+)	++	+	-	-	-
15	+	-	++	-	-	-	-	-
16	+	+	-	++	-	-	(+)	-
17	(+)	-	-	-	+	-	-	-
18	+	(+)	-	++	+	-	-	+

* Neurologische Symptomatik: Schwindel, Kopfschmerz, Zustand erhöhter Reaktionsbereitschaft und Konzentrationsfähigkeit, Leichtigkeitsgefühl, Kopfdruck, Speichelfluß

4.2.4.2 Intensität der beobachteten Reaktionen (Tabelle 2)

Alle Testpersonen wurden während den Untersuchungen beobachtet. Die Reaktionen und Befunde wurden nach demselben semiquantitativen Schema -wie 4.2.4.1.- beurteilt.

Objektive Beobachtungen während den Versuchsperioden zeigten über mehrere Minuten eine deutliche Vertiefung der Atmung und eine Steigerung der Atemfrequenz bei 8 Testpersonen (44 %). Eine Hautrötung im Kopf-Halsbereich und ein Schwitzen des Gesichtes und der Hände wurden bei 2 Personen (11 %) festgestellt.

Tabelle 2

Befunde und objektive Beobachtungen p.i. von 400 Mikrogramm TRH

Lfd.Nr.	Ventilationssteigerungen (Tiefe u.Frequenz d. Atmung)	Hautrötungen v.a. im Bereich des Gesichts u. Halsbereich	Schwitzen Gesicht u. Hände
1	+++	(+)	-
2	+++	-	++
3	++	-	-
4	-	-	-
5	-	-	-
6	-	-	-
7	-	-	-
8	+	-	-
9	-	-	-
10	++	-	-
11	-	-	-
12	-	-	+
13	++	-	-
14	-	-	-
15	-	+	-
16	-	-	-
17	++	-	-
18	++	-	-

4.2.5 Laborbefunde

4.2.5.1 Verhalten der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin nach i.v. TRH-Test (400 Mikrogramm)

Die Konzentrationen der Katecholamine im Plasma waren nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH gegenüber den Ausgangskonzentrationen vor TRH um 15,2 % (Adrenalin) und 6,1 % (Noradrenalin) erniedrigt.

Die mittlere Adrenalin-Plasmakonzentration ($\pm$ Standardabweichung) betrug $25,94 \pm 15,49$ ng/l vor TRH im Vergleich zu $22,0 \pm 11,59$ ng/l nach TRH. Der Unterschied war nicht signifikant ($p > 0,05$) (Abb. 15).

Die mittlere NoradrenalinKonzentration im Plasma lag vor TRH bei $94,16 \pm 37,25$ ng/l und nach TRH bei $88,38 \pm 36,16$ ng/l. Auch hier ergab sich kein signifikanter Unterschied ($p > 0,05$) (Abb. 15).

Verhalten der Katecholamine nach 400 ug TRH i. v.

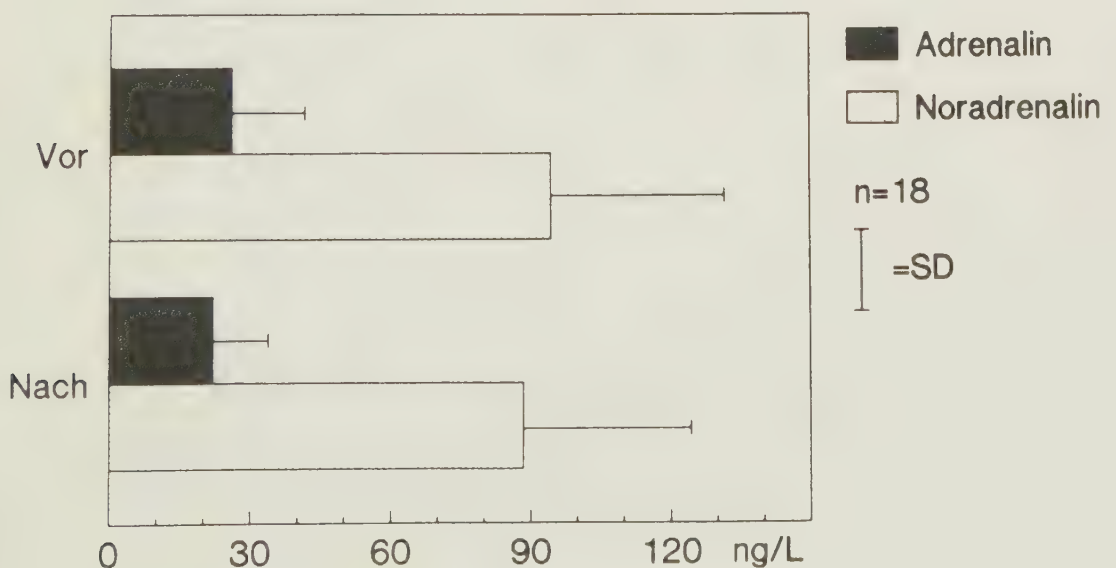


Abb. 15: Konzentration der Katecholamine im Plasma von 18 männlichen Probanden vor und nach intravenöser TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.5.2 Verhalten des ACTH nach 400 Mikrogramm TRH i.v.

Die mittlere Serumkonzentration des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) sank nach dem Stimulationstest mit Thyreotropin-Releasing-Hormon sehr signifikant ($p < 0,01$) um durchschnittlich 16,8 % von $20,62 \pm 7,87$ pg/l (vor TRH) auf $17,17 \pm 8,71$ pg/l (nach TRH) (Abb. 16).

Verhalten des ACTH nach 400 ug TRH i. v .

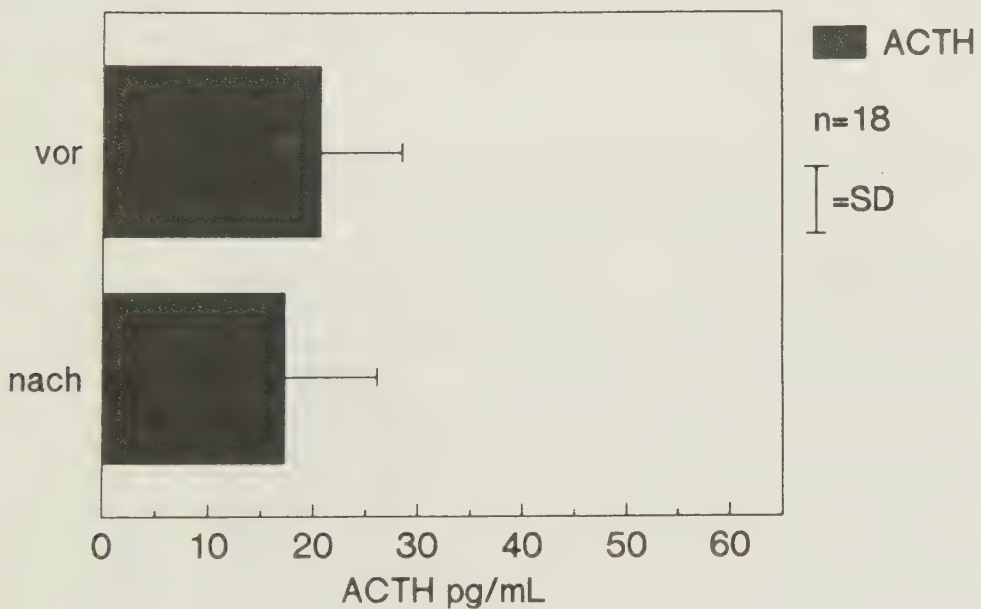


Abb. 16: ACTH-Plasmakonzentration von 18 männlichen Probanden vor und nach intravenöser TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.5.3 Verhalten des Cortisols nach 400 Mikrogramm TRH i.v.

Die Serumcortisolwerte lagen alle im Referenzbereich für die definierte Tageszeit (Blutabnahme zwischen 16.00 Uhr - 18.30 Uhr). Die intravenöse Injektion von TRH führte bei 39 % der Probanden zu einer Stimulation und bei 61 % der Testpersonen zu einer Suppression der Cortisol-Sekretion (Abb. 17). Im Mittel fielen die Serumcortisolwerte von $9,97 \pm 3,93$ ug/l (v. TRH) auf $9,47 \pm 3,71$ ug/l (n. TRH). Die Abnahme der Serumcortisolwerte war gegenüber den Ausgangswerten nicht signifikant ($p > 0,05$). Auffällig war der tiefabfallende Serumcortisolwert eines Probanden nach TRH-Applikation.

Verhalten des Cortisol nach 400 ug TRH i.v.

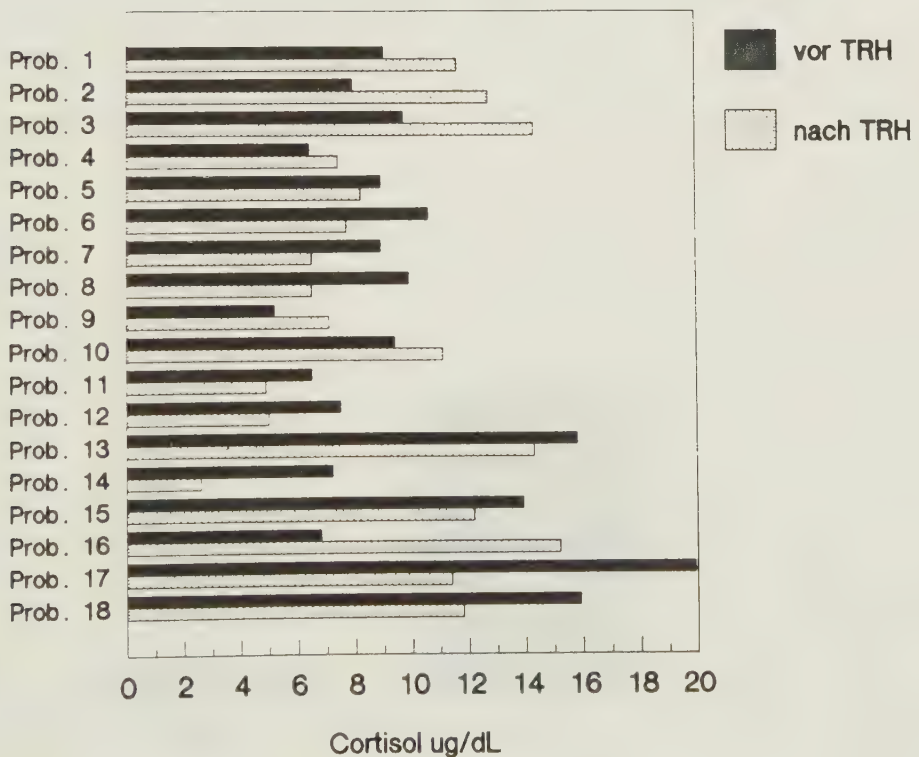


Abb. 17: Serumcortisol von 18 männlichen Probanden vor und nach intravenöser TRH-Injektion (400 Mikrogramm)

4.2.5.4 Stimulation von TSH durch 400 Mikrogramm TRH i.v.

Die gemessenen basalen (TSH 0') und TRH-stimulierten TSH-Konzentrationen (TSH 30') im Serum lagen im Referenzbereich des endokrinologischen Labors und wiesen auf eine euthyreote Funktionslage der Schilddrüse hin.

Die mittleren basalen TSH-Werte im Serum betrugen $1,28 \pm 0,67$ uE/ml (TSH 0'), während der TSH-Spiegel im Serum (TSH 30') im Mittel auf $10,79 \pm 3,57$ uE/ml anstieg (Abb. 18).

Die Differenz TSH 30' - TSH 0' betrug bei allen Probanden mindestens 2,5 uE/ml, aber nicht mehr als 25 uE/ml.

Der Durchschnittswert lag bei $9,51 \pm 2,9$ uE/ml.

Stimulation von TSH durch 400 ug TRH i.v.

TSH uE/mL

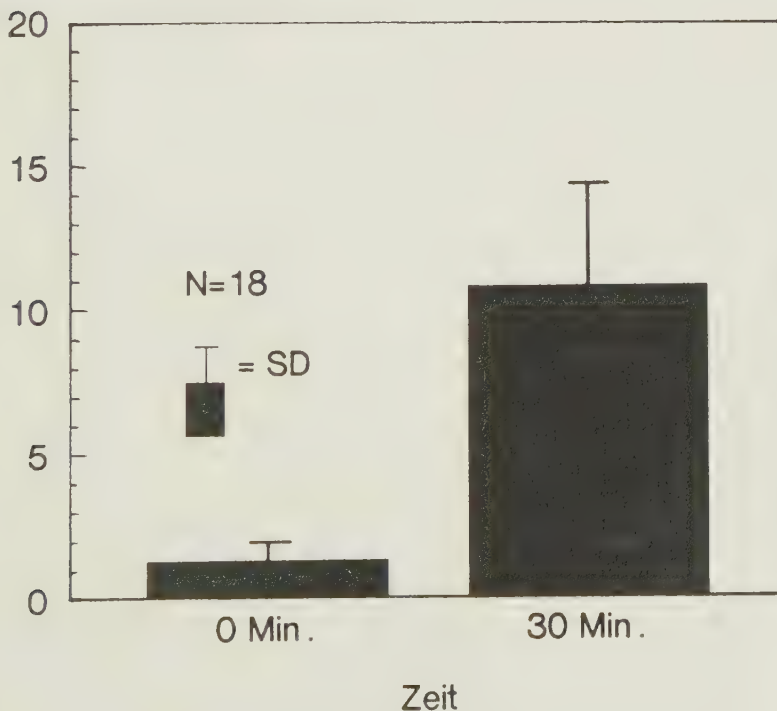


Abb. 18: TSH-Spiegel im Serum von 18 männlichen Probanden vor und nach intravenöser Stimulation mit TRH (400 Mikrogramm)

4.2.5.5 Bestimmung der Schilddrüsenhormone Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) im Serum

Die Meßergebnisse vor i.v. TRH-Gabe des gesamten Trijodthyronins (Gesamt- T_3) und des gesamten Thyroxins (Gesamt- T_4) im Serum des Probanden vor intravenöser TRH-Applikation zeigten, daß die Schilddrüsenhormonwerte von 17 Probanden im Referenzbereich lagen.

Es fanden sich keine Hinweise auf eine Schilddrüsenfunktionsstörung.

Eine Testperson wies erniedrigte Serumkonzentrationen an Gesamt- T_3 und Gesamt- T_4 auf. Eine Wiederholung der Schilddrüsenhormonbestimmungen (T_3 und T_4) im Serum und ein regelrechter Ausfall des intravenösen TRH-Tests belegten die normale Stoffwechsellage des Probanden.

Die T_3 -Gesamtkonzentration im Serum lag für alle Probanden im Mittel bei $122,05 \pm 25,33$ ng/dl.

Der Durchschnitt für die T_4 -Gesamtkonzentration im Serum betrug $6,96 \pm 1,49$ Mikrogramm/dl.

5. Diskussion

5.1 Interpretation der Ergebnisse

5.1.1 In- und expiratorische Atemflußwerte, Atemfrequenz und Atemzeitvolumen

Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigen die atemstimulierende Wirkung von intravenös verabreichtem Thyreotropin-Releasin-Hormon (TRH) bei 18 gesunden männlichen Probanden. Nach systemischer TRH-Gabe stiegen die inspiratorischen Atemflußwerte im Vergleich zu Placebogabe sehr signifikant ($p < 0,01$) und die expiratorischen Atemflüsse hochsignifikant ($p < 0,001$) an.

Diese Daten bestätigen die Ergebnisse der von *Nink et al.* (1987) (10) im Rahmen einer kontrollierten atemphysiologischen Studie durchgeführten Atemflußwertmessungen.

Die eindrucksvolle Vertiefung der Atmung nach TRH-Applikation war teilweise von einer individuellen Veränderung der Atemfrequenz begleitet.

Nach intravenöser Injektion von TRH blieben bei 28% der Testpersonen die Atemfrequenzen gegenüber den steady states der Vorphasen (Placebo) gleich.

Bei 44% der Probanden kam es im Vergleich zur intravenösen Placebogabe zu einer geringen Atemfrequenzerhöhung. Der Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p > 0,05$).

Die Atemfrequenz nach i.v.-Gabe von TRH lag bei 22% der Versuchspersonen deutlich über den Frequenzen der Vorphase (mittlere Atemfrequenzanstiege um 23%, 38% und 83%).

Diese Atemfrequenzerhöhung durch systemische (i.v.) und topische (i.c.v.) TRH-Applikation wurde von verschiedenen Autoren in experimentellen Studien an Tieren beschrieben (4,5,6,7,8,9,53,60,65,66,90,91).

Im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Nink* et al. wurde in dieser Arbeit nur bei 6% der Probanden ein mittlerer Frequenzabfall der Atmung um 7,6% nachgewiesen.

Nink und Mitarbeiter (10) beobachteten an einem kleineren Untersuchungskollektiv (15 Probanden vs. 18 Testpersonen in dieser Arbeit) eine stärkere interindividuelle Streuung der Atemfrequenzwerte nach intravenöser Injektion von TRH: 53% der Versuchspersonen wiesen gegenüber der i.v.-Gabe von Placebo einen mittleren Atemfrequenzabfall von 18,2% auf, 13% der Probanden zeigten keine Frequenzänderung und 33% der Testpersonen stiegen in ihrer Atemfrequenz nach TRH-Gabe deutlich an. Insgesamt ergaben sich bei 86% der Probanden eine wesentliche Veränderung der Atemfrequenz.

Demgegenüber bestätigen die Meßdaten dieser Arbeit, daß bei 72% der Testpersonen keine oder keine statistisch signifikanten Änderungen ($p > 0,05$) der Atemfrequenzen auftraten.

Wie die Atemflüsse wurden die Atemminutenvolumina nach intravenöser Applikation von TRH hochsignifikant über die Volumina in der Vorphase (Placebo) angehoben.

Erhöhte Atemminutenvolumina wurden auch in Tierstudien nach intracerebroventriculärer TRH-Injektion beschrieben (4,9). Sie kamen jedoch über eine Steigerung der Atemfrequenz ohne signifikante Vergrößerung des Atemminutenvolumens zustande.

In Untersuchungen am Menschen wurde von *Nink* et al. (10) nach TRH-Infusion kein statistisch signifikanter Unterschied im Anstieg des Atemminutenvolumens im Vergleich zu den Placebogaben gefunden.

Grund hierfür waren die individuellen Änderungen der Atemfrequenz und der Volumina der Ein- und Ausatmung (Atemzugvolumen).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen klar die Effektivität der Ventilation nach intravenöser Applikation von TRH:

Die Vertiefung der Atmung (Vergrößerung des Atemzugvolumens) führte zu einer Steigerung der alveolären Ventilation, während das Totraumvolumen durch die geringfügige Atemfrequenzerhöhung ($p > 0,05$) nur unwesentlich beeinflusst wurde. Das erhöhte Atemminutenvolumen (Atemzeitvolumen) war in erster Linie auf eine Vergrößerung des Atemzugvolumens zurückzuführen.

5.1.2 Endexpiratorischer O_2 - Partialdruck und CO_2 - Partialdruck

Die bisherigen Hinweise auf die atemstimulierende Wirkung des Thyreotropin-Releasing-Hormons wurden durch die massenspektrometrischen Messungen der endexpiratorischen Atemgase O_2 und CO_2 nach intravenöser Gabe von TRH bestätigt.

Die Zunahme der alveolären Ventilation ging nach TRH-Gabe über die Stoffwechselbedürfnisse der Ruhephase und der Vorphase (Placebo) eindeutig hinaus.

Die Zeitspanne des endexpiratorischen Konzentrationsanstiegs von O_2 und des Konzentrationsabfalls von CO_2 entsprach der Eliminationshalbwertszeit des injizierten Thyreotropin-Releasing-Hormons von etwa 5 Minuten im Plasma.

Nach Abklingen der Wirkung des Atemstimulans näherten sich die Partialdruckwerte wieder den Werten der Vorphase (Placebo).

5.1.3 Herzfrequenz

Die Herzfrequenzen zeigten die höchsten Werte nach Beginn der intravenösen Tropfinfusion von TRH. In den Adaptationsphasen und den Zeitphasen der Placeboinjektionen wurden bei den Probanden hochsignifikant niedrigere Herzfrequenzwerte gemessen. Da eine körperliche Aktivität und Streßfaktoren weitgehend ausgeschaltet werden konnten und der Zeitpunkt der TRH-Gabe den Testpersonen nicht bekannt war, weisen die vorliegenden Daten auf eine hochsignifikante Herzfrequenzsteigerung durch TRH im Vergleich zu der 15 - 18minütigen Adaptationsphase und Vorphase hin. Die Zeitdauer der Tachycardie entsprach der Halbwertszeit von TRH im Plasma. Auch in der Literatur wurden Tachycardien nach i.v.-Applikationen von TRH beschrieben (7,53,59,65).

5.1.4 Unangenehme Empfindungen und beobachtete Reaktionen

Bei allen schilddrüsengesunden Probanden traten unter der intravenösen Medikation mit 400 ug TRH Nebeneffekte in Form von vegetativen Reaktionen und Kreislaufstörungen auf. Diese subjektiven Beschwerden kamen häufiger vor und waren in ihrer Intensität stärker ausgeprägt als in den Untersuchungen von *Nink et al.* (10) mit der i.v.-Wirkdosis von 200 ug TRH.

Der Unterschied zwischen den vermehrten unangenehmen Empfindungen bei den Probanden in dieser Untersuchung und denen der euthyreoten Normalpersonen in der Studie von *Nink* und Mitarbeitern war, abgesehen von der Probandenzahl und den Untersuchungsumständen, in erster Linie auf die unterschiedliche Testdosis (400 ug vs. 200 ug) und auf die Injektionsgeschwindigkeit zurückzuführen.

Nach den Aussagen der Testpersonen waren die unangenehmen Nebeneffekte kurzzeitig (30 Sekunden bis maximal 2 Minuten p.j.). Objektive Beobachtungen bestätigten die Angaben der Probanden. Interessanterweise gaben 68% des Untersuchungskollektives an, daß sie bereits während oder kurze Zeit nach der intravenösen Administration von 400 Mikrogramm TRH einen "inneren Zwang" empfanden, tiefer und häufiger zu atmen. Bei 44% des Probandenkollektivs konnte sogar eine deutliche bis starke Zunahme der Tiefe und der Frequenz der Atmung beobachtet werden. Die Befunde dieser Arbeit stimmen gut mit den Beobachtungen von *Nink et al.* (10) überein.

Atemdepressive Phasen nach der Injektion von TRH wurden im Gegensatz zu den Untersuchungen von *Nink et al.* nicht beobachtet.

Die Mehrzahl der Probanden berichtete von einem erhöhten Wachzustand und einer gesteigerten Aufmerksamkeit nach der Injektion von TRH. Damit verbunden war das Gefühl einer inneren Unruhe bei 44% der Versuchspersonen. Ähnliche Phänomene wurden von *Nink et al.* (10) beschrieben.

1986 versuchten *Lenz* und Mitarbeiter nach einer modifizierten Neuroleptanalgesie vergeblich, die Atemtätigkeit der Patienten (anamnestisch ohne Schilddrüsenfunktionsstörungen) im postnarkotischen Dämmerzustand durch i.v.-Gabe von 400 µg TRH nachhaltig zu stimulieren und die Vigilanz zu erhöhen (63).

Zwei mögliche Ursachen für diesen vergeblichen Versuch sind zu diskutieren:

Einmal war der Abstand zwischen i.v.-Gabe von TRH und der Messung bzw. der Beurteilung der Vigilanz zu groß (1. Messung = 15 Min.n.TRH, 2. Messung = 30 Min.n.TRH, usw.), denn TRH selbst hat eine sehr kurze Halbwertszeit von wenigen Minuten im Serum (ca. 5 Min.); zum anderen

führt die intravenöse Administration von 400 µg TRH zwar zu einer hochsignifikanten Stimulation der Atmung bei wachen Normalpersonen (Daten dieser Arbeit), aber für eine deutliche postoperative Atemstimulation und Vigilanzerhöhung ist das Stimulationspotential von 400 µg TRH -besonders nach einer Inhalationsnarkose, die von Opioiden supplementiert worden ist- unter Umständen nicht ausreichend.

Es ist denkbar, daß nach einer sogenannten intravenösen Bolus-Injektion von TRH als Initialdosis verbunden mit einer anschließenden Dauertropfinfusion von TRH postoperativ eine nachhaltige Atemstimulation mit einer Steigerung der Vigilanz erreicht werden kann.

Möglicherweise kann mit einem pharmakologisch aktiven Metaboliten des TRH mit langer Eliminationshalbwertszeit eine ausreichende Wirkung erzielt werden.

5.1.5 Laborbefunde

Die Laboruntersuchungen zur Kontrolle der Katecholamin- und Hormonspiegel (TSH, T_3 , T_4 , ACTH, Cortisol) im Blut der gesunden erwachsenen Testpersonen vor und nach den Versuchen mit TRH zeigten die folgenden Ergebnisse:

Die basalen TSH-Spiegel und der Anstieg des TSH nach TRH-Stimulation lagen ebenso im Referenzbereich des endokrinologischen Labors wie die Schilddrüsenhormonspiegel des gesamten Trijodthyronins (T_3) und des gesamten Thyroxins (T_4). Die Schilddrüsenfunktion der Probanden wurde auf Grund der Anamnese, des klinischen Befundes und der Laboranalytik als normal eingestuft.

Aus der Literatur sind Berichte über einen Konzentrationsanstieg der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma nach TRH-Applikation bekannt (53,59,113,114,115). Die Ergebnisse der Konzentrationsmessungen in dieser Arbeit zeigen, daß nach intravenöser Verabreichung des TRH die mittlere Plasmakonzentration von Adrenalin und Noradrenalin im Vergleich zu den Werten vor TRH abfällt.

Der Unterschied zu den Plasmawerten vor TRH-Gabe ist allerdings nicht signifikant ($p > 0,05$). Die Katecholamine verschwinden nach ihrer Freisetzung sehr schnell wieder aus dem Kreislauf (Halbwertszeit im Blut ca. 2 Min). Bei einer kritischen Wertung dieses Befundes wird klar, daß 30 Minuten nach intravenöser TRH-Applikation (2. Blutentnahme) ein möglicher Einfluß des synthetischen TRH auf die Katecholamin-Inkretion nicht mehr beobachtet werden kann.

Die geringe Differenz zwischen der höheren Ausgangskonzentration und der niedrigeren Konzentration n. TRH-Injektion ist vermutlich auf den physischen und psychischen Streß bei der Venenpunktion zurückzuführen.

Frühere Untersuchungen zeigen, daß 30 - 60 Min. nach TRH-Injektion die ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Plasma sinken (118, 119). In Ausnahmefällen wird von einem Ansteigen des ACTH- und Cortisolspiegels im Plasma berichtet (118,120), wenn TRH gegeben wurde. Andere Untersucher fanden keine wesentlichen Änderungen der Plasmaspiegel von ACTH (121,122,124,125,127) und Cortisol (123,126) nach TRH-Gabe.

Die biologische Halbwertszeit des endogenen ACTH liegt beim Menschen in der Größenordnung von 20 - 40 Minuten und die des endogenen Cortisols bei ca. 65 Minuten.

Die Analysenergebnisse der Blutproben (die Blutentnahme erfolgte 30 Min. n. TRH-Injektion) bestätigten einen hochsignifikanten Abfall ($p > 0,01$) der mittleren ACTH-Konzentration im Plasma nach intravenöser Administration von 400 μ g TRH gegenüber den Konzentrationswerten vor TRH. Hingegen fiel die mittlere Cortisolserumkonzentration nach TRH im Vergleich zu der Serumkonzentration vor TRH nicht signifikant ab ($p > 0,05$).

Bei der Bewertung dieser Befunde ist es unerlässlich, die zirkadiane Rhythmik des Plasmacortisols und des ACTH zu berücksichtigen. Die episodischen Sekretionen beider Hormone bedingen darüberhinaus eine große Streubreite. Im einzelnen wurde bei 9 Probanden ein Abfall von ACTH und Cortisol im Plasma nach i.v.-Injektionen von synthetischem TRH im Vergleich zu den Plasmawerten vor TRH beobachtet, bei 5 Testpersonen war ein Abfall von ACTH, aber ein Anstieg von Cortisol zu erkennen und bei 3 Versuchspersonen stiegen die ACTH-Werte im im Plasma an, während gleichzeitig die Plasmacortisolwerte abfielen. Bei einer Person waren beide Parameter nach TRH erhöht.

Schon im physiologischen Bereich zeigten die ACTH- und Cortisolkonzentrationen im Plasma Schwankungen von erheblicher Amplitude und Frequenz. Diese Oszillationen können bei Untersuchungen mit intravenösen Substanzgaben -wie hier- durch die psychische Anspannung der Probanden v.a. zu Versuchsbeginn verstärkt werden.

Aus diesem Grunde ist es nicht möglich, eine eindeutige Beeinflussung der Plasmakonzentrationen von ACTH und Cortisol durch die intravenöse Injektion von 400 Mikrogramm TRH in dieser Arbeit zu postulieren.

5.2 Abschließende Bemerkungen

Das Tripeptid Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) induziert im Hypophysenvorderlappen Synthese und Inkretion von Thyreotropin, dem Thyreoidea-stimulierenden Hormon, TSH. TRH bewirkt auch eine Prolactin-Ausschüttung aus der Hypophyse.

In der Medizin hat TRH vor allem in der Diagnostik von Schilddrüsenfunktionsstörungen Bedeutung erlangt (TRH-Stimulationstest).

Die therapeutische Verwendung ist durch die sehr kurze biologische Halbwertszeit (ca. 5 Min.) vorerst noch eng begrenzt.

Thyroliberin (TRH) wirkt hauptsächlich exzitatorisch. Die biologischen Wirkungen sind in zahlreichen Tierexperimenten und in Versuchen mit Menschen dokumentiert worden. Eine ausführliche Darstellung dieser Wirkungen wurde in Kapitel 1.4.2.1, Seite 16 bis 19, gegeben.

Das Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) ist über die extrahypothalamischen Hirnareale und das Rückenmark der Säuger weitläufig verteilt zu finden.

In der Medulla oblongata zeigen der Nucleus dorsalis vagi und die mit ihm durch afferente und efferente Fasern verbundenen Kerne, Nucleus solitarius und Nucleus ambiguus, mit etwa 70 % des gesamten Thyroliberins die höchste TRH-Konzentration (121,130,131). Mit Hilfe intra- und extrazellulärer Mikroelektroden wurden in Ableitungsexperimenten die respiratorischen Zellgruppen im Kerngebiet des Tractus solitarius und in der Nähe des Nucleus ambiguus lokalisiert.

Diese extrahypothalamische anatomische Lokalisation des Thyroliberins kann auch in Beziehung zu den Funk-

tionen gesetzt werden: TRH steuert als Neurotransmitter die Erregungszustände von Gehirnneuronen und stimuliert die motorische Aktivität.

Zwischen dem Nucleus solitarius und der paarig ausgebildeten Area postrema, einem zirkumventrikulären Organ mit reicher Vaskularisierung und fehlender Blut-Hirn-Schranke, bestehen zahlreiche Afferenzen und Efferenzen (27). Mit immunhistochemischen Methoden ist in der Area postrema auch TRH nachgewiesen worden (132).

Schrankenpflichtige Stoffe aus dem Blut (z.B. TRH) können in der Area postrema zu Neuronen des ZNS vordringen. Eventuell ist hier die Trigger-Zone für den Atmungsreflex nach intravenöser Applikation von TRH zu finden.

Radioimmunologische Untersuchungen haben ergeben, daß das Thyreotropin-Releasing-Hormon im Nervensystem von Vertebraten aller Wirbeltierklassen (Fische, Amphibien, Reptilien, Vögel, Säuger) zu finden ist (121,128,129). TRH wurde im Hirn der Lamprete (Flußneunauge), im Kopfende des Lanzettfisches *Brachistoma* und in den Giftdrüsen der Haut des Frosches *Rana pipiens* (sehr hohe Konzentrationen) ebenso nachgewiesen wie im Hypothalamus und im Geruchsorgan der Schlange und des Haushuhns. Auch in den zirkumoesophagealen Ganglien der wirbellosen Schnecke wurde TRH gefunden.

In der Froschhaut und in den Ganglien der Schnecke reguliert das TRH den Salz- und Wasserhaushalt, die Homöostase (121).

Die Entdeckung des Thyroliberins in den Ganglien von Invertebraten und im Hirn von primitiven Fischen, die keine Schilddrüse haben, deuten auf ein phylogenetisch sehr altes Hormon hin.

Nach *Jackson* (121) war das TRH ursprünglich eine primitive Signalsubstanz für benachbarte Zellen in einem diffusen Nervensystem.

Erst im späten Verlauf der Evolution soll sich das Thyreotropin-Releasing-Hormon als spezifisches Releasing-Hormon für das glandotrope Hormon TSH entwickelt haben.

Studien über die Ontogenese des Thyreotropin-Releasing-Hormons in Ratten (121,133,134,135) haben gezeigt, daß pränatal die Konzentrationen von TRH im Hypothalamus, im Riechlappen des Gehirns und im Rückenmark niedrig sind. Erst mit der Geburt der Tiere steigen die TRH-Konzentrationen deutlich an. Seinen Konzentrationsgipfel im Nervensystem erreicht das TRH gewöhnlich in ausgewachsenen Ratten.

Beim menschlichen Fetus beginnt die sekretorische Aktivität der Schilddrüse um die Schwangerschaftsmitte (18 - 20 Schwangerschaftswoche).

Das TRH stimuliert in der Schwangerschaftshälfte die hypophysären thyreotropen Zellen zur Sekretion von TSH. Direkt nach der Geburt ist ein steiler Anstieg des TSH zu beobachten, wobei TSH-Serumkonzentrationen bis zu einer Höhe von 60 mU/l erreicht werden können. Eine Normalisierung der Serumkonzentrationen unter 20 mU/l wird innerhalb von 5 Tagen nach der Geburt erreicht. Anscheinend besteht ein Zusammenhang zwischen der Auslösung dieser hohen TSH-Sekretion und der Hypothermie, die durch den Übergang vom intra-zum extrauterinen Leben bedingt ist.

Als Reaktion auf den Kältestreß kommt es zu einer TRH-bedingten TSH-Freisetzung, um die Körpertemperatur aufrechtzuerhalten. Diese Überlegungen werden durch Versuche von *Prange* und *Breese* (33,34,35) gestützt, die in Tierstudien die Ausschaltung der Thermoregulation durch zentraldämpfende Stoffe mit Thyroliberin-Verabreichungen aufheben konnten.

Die atemanaleptische Wirkung einer intravenösen Applikation von TRH beim Menschen ist ein weiterer Beweis für die von *Metcalfe* und *Dettmar* (50) aufgestellte Hypothese, daß das Thyreotropin-Releasing-Hormon als endogene ergotrope Substanz fungiert.

6. Zusammenfassung

Die intravenöse Applikation von 400 ug Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) bewirkte bei 18 euthyreoten männlichen Probanden im Vergleich zu Placebogaben eine deutliche Stimulation der Atmung. Die Effektivität der Ventilation wurde durch die hochsignifikante Vergrößerung der Atemzugvolumina ($p > 0,001$) bei geringfügiger Atemfrequenzerhöhung ($p > 0,05$) dokumentiert. Massenspektrometrische Messungen des endexpiratorischen O_2 -Partialdruckes ($p_{ET} O_2$) und des endexpiratorischen CO_2 -Partialdruckes ($p_{ET} CO_2$) nach Placebo- und TRH-Injektion bestätigten eine sehr signifikante Zunahme ($p > 0,01$) der alveolären Ventilation durch die intravenöse Administration von 400 ug TRH.

Die Zeitdauer der Ventilationssteigerung entsprach der Halbwertszeit des TRH im Serum von etwa 5 Minuten.

Die Herzfrequenz stieg nach TRH-Gabe hochsignifikant ($p > 0,001$) gegenüber der Vorphase mit den Placebogaben an.

Nach der i.v.-Applikation von 400 ug TRH berichteten 61% der Probanden von einem erhöhten Wachzustand und einer gesteigerten Aufmerksamkeit. Damit verbunden war das Gefühl der inneren Unruhe bei 44% der Versuchspersonen. Atemdepressive Phasen wurden nicht beobachtet.

Die Meßergebnisse der basalen TSH-Spiegel, der stimulierten TSH-Spiegel und der Schilddrüsenhormonspiegel T_3 und T_4 lagen im Referenzbereich des endokrinologischen Labors. Die mittlere Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma sowie die mittlere Cortisolkonzentration im Serum fielen nach der i.v.-Verabreichung von TRH nicht signifikant ($p > 0,05$) im Vergleich zu den Placebogaben an. Die mittlere ACTH-Kon-

zentration hingegen fiel nach der TRH-Gabe gegenüber der mittleren Konzentration vor TRH hochsignifikant ($p > 0,001$) ab.

Erkenntnisse über die atemanaleptischen Wirkungen des Thyreotropin-Releasing-Hormons (TRH) wurden durch experimentelle Studien an Tieren gewonnen.

Im Radioimmunoassay weisen in der Medulla oblongata der Nucleus dorsalis vagi und die mit ihm durch afferente und efferente Fasern verbundenen Kerne, Nucleus solitarius und Nucleus ambiguus, mit etwa 70% des gesamten Thyreoliberins die höchste TRH-Konzentration auf. Die respiratorischen Zellgruppen wurden im Kerngebiet des Tractus solitarius und in der Nähe des Nucleus ambiguus lokalisiert. Zwischen dem Nucleus solitarius und der Area postrema, einem zirkumventrikulären Organ mit fehlender Blut-Hirn-Schranke, bestehen zahlreiche Afferenzen und Efferenzen. Mit immunhistochemischen Methoden sind in der Area postrema TRH-haltige Neurone gefunden worden.

Die nachgewiesene atemstimulierende Wirkung durch intravenöse Applikation von 400 µg TRH Thyreotropin-Releasing-Hormon läßt vermuten, daß TRH als Neurotransmitter die Erregungszustände der respiratorischen Neurone auch beim Menschen beeinflußt.

7. Literaturverzeichnis

- 1 *Pfannenstiel, P.*: Therapie von Schilddrüsenerkrankungen. 3. Aufl., Grosse Verlag, Berlin (1982)
- 2 *Hüfner, M., M. Grussendorf*: Schwerpunktmedizin 1: 45 (1981). Möglichkeiten und Grenzen des TRH-Tests.
- 3 *Rink, P.A., H. Botsch, R. Rossdeutscher*: Fortsch. Röntgenstr. 134: 198 Zur Indikation des oralen TRH-Tests (1981)
- 4 *Hedner, J., T. Hedner, P. Wessberg, D. Lundberg, J. Jonason*: Effects of TRH and TRH analogues on the central regulation of breathing in the rat. Acta Physiol. Scand. (1983) 427-457
- 5 *Niewoehner, D.E., A.S. Levine, J.E. Morley*: Central effects of neuropeptides on ventilation in the rat. Peptides 4 (1983) 277 - 281
- 6 *Sharp, T., I.F. Tulloch, G.W. Bennett, C.A. Marsden, G. Metcalf, P.W. Dettmar*: Analeptic effects of centrally injected TRH and analogues of TRH in the pentobarbitone-anaesthetized rat. Neuro-pharmacology 23 (1984) 339 - 348
- 7 *Paakari, I., M. L. Nurminen, A.L. Siren*: Cardioventilatory effects of TRH in anaesthetized rats: role of the brain stem. Eur. J. Pharmacol. 122 (1986) 131 - 134
- 8 *Voinov, V.A., N.I. Losev, V.M. Bulaev*: Effect of naloxone and thyroliberin on respiration in acute hypoxia. Biull. Eksp. Biol. Med. 98 (1984) 408 - 410
- 9 *Holtman, J.R. jr., A.L. Buller, P. Hamosh, R.A. Gillis*: Central respiratory stimulation produced by thyrotropin-releasing hormone in the cat. Peptides 7 (1986) 207 - 212

- 10 **Nink, M., J. Huber, U. Krause, V. Schulz, J. Beyer, H. Lehnert:** Thyrotropin Releasing Hormon (TRH) und humaner Corticotropin Releasing Faktor (hCRF) als Modulatoren der Atmung beim Menschen - Physiologie und Klinik. Praxis und Klinik der Pneumologie 1:25 - 30 (1988)
- 11 **Nink, M., I. Huber, D. Oppermann, U. Krause, V. Schulz:** Corticotropin releasing factor - a respiratory stimulant. Eur. J. Resp. Dis. 69 Suppl. 146 (1986) 118
- 12 **Joseph, K., D. Jüngst, H. Schatz, F. Seif, M. von der Ohe:** Nuc. Compact 14 : 320 (1984). Erfahrungen mit dem nasalen TRH-Test.
- 13 **Waldeyer, A.:** Anatomie des Menschen. Teil 2 Kopf und Hals, Auge und Ohr, Gehirn, Arm, Brust., 14. Aufl., Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York (1979).
- 14 **Kuschinsky, G., Lüllmann, H.:** Kurzes Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie. 11. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart-New York (1986)
- 15 **Mutschler, E.:** Arzneimittelwirkungen - Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 5. Aufl., Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart (1986).
- 16 **Oppermann, D., I. Huber, M. Nink, V. Schulz, J. Beyer, R. Ferlinz:** Corticotropin-releasing-factor - ein neues sehr wirksames Atemanaleptikum. Klin. Wochenschr. 63 Suppl. VI (1985) 555
- 17 **Oppermann, D., I. Huber, M. Nink, V. Schulz:** Human Corticotropin-releasing factor (hCRF) is a potent respiratory analeptic. Physiological and clinical aspects. Klin.Wschr. 64 (1986) 924 - 928
- 18 **Guillemin, R.:** Peptides in the Brain: the New Endocrinology of the Neuron (Nobel Lecture). Science 202, 390-402 (1978)

- 19 *Schally, A.V.*: Aspects of hypothalamic regulation of the pituitary gland (Nobel Lecture) Science 202, 18-28 (1978)
- 20 *Schally, A.V., Redding, T.W., Bowers, C.Y. Barrett, J.F.*: Isolation and properties of porcine thyrotropin-releasing-hormon. J Biol. Chem. 244 (15) 4077-4088 (1969)
- 21 *Schmidt, R.F., Thews, G.*: Physiologie des Menschen., 23. Aufl. Springer Verlag Berlin Heidelberg New York (1987)
- 22 *Garland, H.O.*: Effects of thyrotropin-releasing-hormone on renal function in the rat. J. Endocr. 113 (1987) 445-448
- 23 *Snyder, P.J., Utiger, R. D.*: Response to thyrotropin-releasing-hormone (TRH) in normal man. J. Clin. Endocr. 34 (1972) 380 - 385
- 24 *Bowers, C.Y., Friesen, H.G., Hwang, P., Guyda, H.J.*: Prolactin and thyrotropin release in man by synthetic pyroglutamyl-histidyl-prolinamide. Biochem. Biophys. Res. Commun. 45, 1033 (1971)
- 25 *Jacobs, L.S., Snyder, P.J., Utiger, R.D., Daughaday, W.*: Prolactin response to thyrotropin-releasing hormone in normal subjects. J. Clin. Endocrinol. Metab. 36, 1069 (1973)
- 26 *Johannson, O., T. Hökfelt*: Thyrotropin releasing hormone, somatostatin, and enkephalin: Distribution, studies using immunohistochemical techniques. J. Histochem. Cytochem. 28 (1980) 364-366
- 27 *Rauber, A., Kopsch, F., Leonhardt, H. (Hrsg.)*: Anatomie des Menschen., Band III Nervensystem, Sinnesorgane., 20. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart (1987).
- 28 *Winters, A.J., Eskay, R.L., Porter, J.C.*: Concentration and distribution of TRH and LRH in the human fetal brain. J. Clin. Endocrinol Metab. 39, (1974) 960-963

- 29 *Koch, Y., Okon, E.:* Localisation of releasing hormones in the human brain. *Int. Rev. Exp. Pathol.* 19, (1979) 45-62
- 30 *Sobue, I., Yamamoto, H., Konagaya, M., Jida, M., Takayana-gi, T.:* Effect of thyrotropin-releasing hormone on ataxia of spinocerebellar degeneration. *Lancet.* 1980, 1:418-419
- 31 *Engel, W.K., Siddique, T., Nicoloff, J.T.:* Effect on weakness and spasticity in amyotrophic lateral sclerosis of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* II:73 - 75 (1983)
- 32 *Stober, T., Schimrigk, K., Dietzsch, S., Thielen, T.:* Intrathecal Thyreotropin-releasing-hormone therapy of amyotrophic lateral sclerosis. *J.Neurol.* 232, 13-14 (1985)
- 33 *Prange, A.J., Breese, G.R., Martin, B.R., Cooper, B.R., Wilson, I.C., Plotnikoff, N.P.:* Thyrotropin releasing hormone: Antagonism of pentobarbital in rodents. *Life Sci.*, 14, 447-445 (1974)
- 34 *Breese, G.R., Cott, J.M., Cooper, B.R., Prange, A.J., Lipton, M.A.:* Antagonism of ethanol narcosis by thyro-tropin-releasing-hormone. *Life Sci.*, 14, 1053-1063 (1974)
- 35 *Breese, G.R., Cott, J.M., Cooper, B.R., Prange, A.J., Lipton, M.A., Plotnikoff, N.P.:* Effects of thyrotropin-releasing hormone (TRH) on the action of pentobarbital and other centrally acting drugs. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 193, 11-22 (1975)
- 36 *Mailmann, R.B., Frye, G.D., Mueller, R.A., Breese, G.R.:* The effects of thyrotropin-releasing-hormone (TRH) and other drugs on the action of alcohol. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 126, 509-522 (1980).
- 37 *Horita, A., Carino M.A., Chesnut, R.M.,:* Influence of thyrotropin releasing hormone (TRH) on drug-induced narcosis and hypothermia in rabbits, *Psychopharmacology*, 49, 57-62, (1976).
- 38 *Nemeroff, C.B., Loosen, P.T., Bissette G., Manberg, P.J., Wilson, I.C., Lipton, M.A., Prange, A.J.,:* Pharmacobehavioral effects of hypothalamic peptides in animals and man: Focus on thyrotropin releasing hormone and neurotensin. *Psychoneuroendocr.*, 3, 279-310, (1978).

- 39 *Bhargava, H.N.*: Antagonism of ketamine-induced anesthesia and hypothermia by thyrotropin releasing hormone and cyclo (His-Pro). *Neuropharmacology*, 20, 699-702, (1981)
- 40 *Bennett, G.W., Nathan, P.A., Wong, .K.K., Mardsen, C.A.*: Regional distribution of immunoreactive-thyrotropin releasing hormone and substance P, and idoleamines in human spinal cord. *J. Neurochem.* 46: 1718-1724, (1986).
- 41 *Mitsuma, T., Nogimori, T., Adachi, K., Mukoyama M., Ando, K.*: Concentration of immunoreactive thyroptropin-releasing hormone in spinal cord of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Am.J. med. Sci.* 287: 34-36, (1984)
- 42 *Caroscio, J.T., Cohen, J.A., Zawodniak, J., Takai, V., Shapiro, A., Blaustein, S., Mulvihill, M.N., Loucas, S.P., Gudesblatt, M., Rube, D., and Yahr, M.D.*: A double blind, placebo controlled trial of TRH in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 36: 141-145, (1986)
- 43 *Horita, A., M.A. Carino*: Thyrotropin-releasing-hormone induced hyperthermia and behavioral excitation in rabbits, *Psychopharmacol. Commun.* 1, 403-414 (1975)
- 44 *Brown, M., Rivier, J., Vale, W.*: Actions of bombesin, thyrotropin releasing factor, prostaglandin E2 and naloxone on thermoregulation in the rat., *Life Sci.*, 20, 1681-1687 (1977).
- 45 *Boschi, G. & Rips, R.*: Effects of thyrotropin releasing hormone injections into different loci of rat brain on core temperature. *Neuroscience Letters* 23, 93-98 (1981)
- 46 *Vijayan, E., S.M. McCann*: Suppression of feeding and drinking activity in rats following intracerebroventricular injection of TRH. *Endocrinology* 100, 1727-1730 (1977).
- 47 *Evans, L.E.J., Hunter, P., Hall, R., Hohnsten, M., Roy, V.M.*: A double-blind trial of intravenous thyrotropin-releasing hormone in the treatment of reactive depression. *Br. J. Psychiatry.* 127,:227-230 (1975)

- 48 *Gordon, A.E.*: Results of European clinical trials on the therapeutic use of thyrotropin-releasing-hormone (TRH) in psychiatry. *Psychopharmacol. Bull* 11, 20-22 (1975)
- 49 *Prange, A.J., Nemeroff, C.B., Loosen, P.T., et al.*: Behavioral effects of thyrotropin-releasing hormone in animals and man: a review. In: Collu, R., Barbeau, A., Ducharme, J.R., Rochefort, J.G., eds. Central nervous system effects of hypothalamic hormones and other peptides. New York: Raven Press, 75-96 (1979)
- 50 *Metcalf, G., Dettmar, P.W.*: Is thyrotropin releasing hormone an endogenous ergotropic substance in the brain? *Lancet*, I, 586-589 (1981).
- 51 *Holaday, J.W., Tseng, L.-F., Loh, H.H., Li, C.H.*: Thyrotropin releasing hormone antagonizes beta-endorphin hypothermia and catalepsy. *Life Sci.*, 22:1537-1543 (1978)
- 52 *Lin, M.T., Chern, Y.F., Chen, S.Y.*: Depletion of nor-adrenaline in the hypothalamus reduces the febrile responses induced by prostaglandin E₂, thyrotropin-releasing hormone and beta-endorphin in rats. *Neuropharmacology*, 11: 1039-1042 (1985).
- 53 *Holaday, J.W., D'Amato, R.J., Faden, A.I.*: Thyrotropin releasing hormone improves cardiovascular function in experimental endotoxic and hemorrhagic shock. *Science*. 213: 216-218 (1981)
- 54 *Bhargava, H.N., Yousif, D.J. and Matwyshyn, G.A.*: Interactions of thyrotropin releasing hormone, its metabolites and analogues with endogenous and exogenous opiates. *Gen. Pharmac.* 14: 565-570 (1983)
- 55 *Bhargava, H.N. and Das, S.*: Evidence for opiate action of the brain receptors for thyrotropin releasing hormone. *Brain Res.* 368: 262-267 (1986)
- 56 *Amir, S., Harel, M., Schachar, A.*: Thyrotropin releasing hormone (TRH) improves survival in anaphylactic shock: A central effect mediated by the sympatho-adrenomedullary beta-adrenoceptive system, *Brain Res.* 298, 219-224, (1984)

- 57 *Bhargava, H.N.*: The effects of thyrotropin releasing hormone on the central nervous system responses to chronic morphine administration. *Psychopharmacology*, 68, 185-189, (1980)
- 58 *Kießling, W.R., Schwalbach, M.*: Infusionstherapie mit Thyreotropin-Releasing Hormon bei amyotropher Lateralsklerose. *Verh. Dtsch. Gesellsch. Neuro.* Band 5, Hrsg. Gänshirt, H., Berlitz, P., Haack, L., Springer Verlag Berlin-Heidelberg-New York-Tokyo, S. 841-844 (1985)
- 59 *Holaday, J.W., D'Amato, R.J., Ruvio, B.A., Faden, A.I.*: Action of naloxone and TRH on the autonomic regulation of circulation. *Adv Biochem Psychopharm* 33: 353-361 (1982)
- 60 *Holaday, J.W. and Faden, A.I.*: Thyrotropin releasing hormone: autonomic effects upon cardiorespiratory function in endotoxic shock. *Regulatory Peptides* 7, 111-125 (1983).
- 61 *Holaday, J.W.*: Cardiovascular effects of endogenous opiate systems. *Annu Rev, Pharmacol Toxicol* 23:541-594, (1983).
- 62 *Holaday, J.W.*: Neuropeptides in shock and traumatic injury: Sites and mechanisms of action. In Muller EE, McCleod RM (eds): *Neuroendocrine Perspectives*, Vol 3, Amsterdam:Elsevier Science Publishers, pp 161-199(1984)
- 63 *Lenz, G., Hempel, V., Glöser, A., Dangelmaier, R.*: Failure of thyrotropin releasing hormone to reverse fentanyl-flunitrazepam anesthesia in man. *Acta Anaesth. Belg.*, 37:219-223 (1986)
- 64 *Böhmer, G., K. Schmidt, D. Oppermann, M. Ramsbott*: Effects of human corticotropin-releasing-factor on central respiratory activity in the rabbit. *Pflügers Arch. Physiol. Suppl.* Sept (1985)
- 65 *Kraemer, G.W., Mueller, R.A., Breese, G.R., Prange, A.J., Lewis, J.K., Morrison, H. & McKinney, W.T.*: Thyrotropin releasing hormone: antagonism of pentobarbital narcosis in the monkey. *Pharmacol Biochem. Behav* 4:709-712, (1976).

- 66 *Hedner, T., Hedner, J., Jonason, J. & Lundberg, D.:* Respiratory effects of TRH in preterm rabbits. *Ped Res* 16:543-548 (1982).
- 67 *Dolva, L.O. & Hanssen, K.F.:* Thyrotropin-releasing hormone: distribution and actions in the gastrointestinal tract. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* 17, 705-707 (1982)
- 68 *Dolva, L.O., Hanssen, K.F., Aadland, E., Sand, T.:* Thyrotropin-releasing hormone immunoreactivity in the gastrointestinal tract of man. *J.Clin. Endocrinol. Metab.*, 56 (3) 524-529 (1983).
- 69 *Martino, E., Lernmark, A., Seo, H., Steiner DF, Refetoff, S.:* High concentration of thyrotropin-releasing hormone in pancreatic islets. *Proc Natl Acad Sci USA*, 75:4265-7, (1978)
- 70 *Engler, D., Scanlon, MF, Jackson IMD:* Thyrotropin-releasing hormone in the systemic circulation of the neonatal rats is derived from the pancreas and the extraneuronal tissues. *J Clin Invest.*, 67:800-8, (1981).
- 71 *Yamagishi, F., Iijima, F., Iwatsuki, K., Komiya, I., Yamada, T. & Chiba, S.:* Effects of thyrotropin-releasing hormone on pancreatic exocrine secretion in the dog. *Archives Internationales de Pharmacodynamie et de Therapie* 274, 159-165, (1985).
- 72 *Pekary, A.E., Meyer, N.V., Vaillant, C. & Hershman, J.M.:* Thyrotropin-releasing hormone and a homologous peptide in the male reproductive system. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 95,993-1000, (1980).
- 73 *Shambaugh G III, Kubek, M., Wilber, JF:* Thyrotropin-releasing hormone activity in the human placenta. *J Clin Endocrinol Metab.*, 48:483-6, (1979).

- 74 *Rui, H., Welinder, B.S., Purvis, K., Dolva, L.O.:* Thyrotropin-releasing hormone in human ejaculate. *J. Endocrinol* 114 (2) 329-334 (1987).
- 75 *Tal, E.; Mohari, K., Kovacs, Z., Kocsar, L. & Endroczi, E.:* Thyrotropin-releasing hormone (TRH) distribution in the rat adrenal gland. *Hormone and Metabolic Research* 16, 453 (1984).
- 76 *Dolva, L.O., Hanssen, KF., Berstad, A., Frey HMM:* Thyrotropin-releasing hormone inhibits the pentagastrin stimulated gastric secretion in man: a dose response study. *Clin Endocrinol.* 10:281-6, (1979).
- 77 *Dolva, L.O., Hanssen, KF., Frey HMM:* Action of thyrotropin-releasing-hormone on gastrointestinal function in man: inhibition of glucose and xylose absorption from the gut. *Scand. J Gastroenterol*, 13:599-604 (1978).
- 78 *Dekin, M.S., Richerson, G.B., Getting, P.A.:* Thyrotropin-releasing hormone induces rhythmic bursting in neurons of the nucleus tractus solitarius. *Science* Vol. 229; 67-69 (1985)
- 79 *Scriba, P.C., Werder von K.C.,:* In: Siegenthaler, W. (Hrsg): *Klinische Pathophysiologie*. Thieme, Stuttgart S 294, (1982)
- 80 *Wilber, J., Wehmann, R., Hunter, C.:* Regulation of TSH release: Clinical implications of replacing FT₄ and FT₃ estimations by ultrasensitive TSH assays. *Proceeding des Symposiums der Sektion Schilddrüse der Deutschen Gesellschaft für Endokrinologie: Klinische Bedeutung, Wertigkeit und Zuverlässigkeit der Bestimmung freier Schilddrüsenhormone*, Berlin 1985, *NucCompact* 16, 393-395 (1985)
- 81 *Faden, A.I., Jacobs, T.B., Holady, J.W.:* Thyrotropin-releasing hormone improves neurologic recovery after spinal trauma in cats. *N.Engl. J. Med.* 305, 1063 (1981)
- 82 *Kastin, A.J., Ehrensing, R.H., Schalch, D.S., Anderson, M.S.:* Improvement in mental depression with decreased thyrotropin response after administration of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* II, 740 (1972)

- 83 *Prange, A.J.jr., Wilson, I.C., Lara, P.P., Alltop, L.B., Breese, G.R.*: Effects of thyrotropin-releasing hormone. *Lancet* II, 999 (1972)
- 84 *Morley, J.E., Garvin, T.J., Pekary, A.E.*: Thyrotropin releasing hormone in the gastrointestinal tract. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 79, 314-318 (1977)
- 85 *Karlson, P.*: Kurzes Lehrbuch der Biochemie, 12. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1984)
- 86 *Feneis, H.*: Anatomisches Bildwörterbuch, 6. Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1988)
- 87 *Mei, S., Gort, D., Kao, F.*: The investigation of respiratory effects of progesterone in crosscirculated dogs. *Fed.Proc.* 36: 489 (1977)
- 88 *Keith, I.M., Bisgard, G.E., Manohar, M., Klein, J., Bullard, V.A.*: Respiratory effects of pregnancy and progesterone in Jersey cows, *Respiration Physiology* 50, 351-358 (1982)
- 89 *Lyons, H.A., Antonio, R.*: The sensitivity of the respiratory center in pregnancy and after the administration of progesterone. *Trans.Assoc.Am. Physicians* 72: 173-180, (1959)
- 90 *Horita, A., Carino, A.M., Smith, J.R.*: Effects of TRH on the central nervous system of the rabbit. *Pharmacol Biochem Behav.* 5: Suppl. 1. 111-116.(1976)
- 91 *Yamamoto, Y., H. Lagerantz and C. von Euler*: Effects of substance P and TRH on ventilation and pattern of breathing in newborn rabbits. *Acta Physiol Scand* 113: 541-543 (1981)
- 92 *Burger, H.G., Patel, Y.C.*: In: Martini L., G.M. Besser, (eds.): *Clinical neuroendocrinology*. Academic Press, New York - London, p. 67 (1977)

- 93 *Kringe, K.-P., Neidhart, B., Lippmann, Ch.*: Practical aspects of the routine determination by HPLC of free noradrenaline and adrenaline in urine and plasma. Practical Aspects of Modern HPLC. Editor: I. Molnar, Walter de Gruyter & Co., Berlin-New York 241-273 (1982)
- 94 *Krause, U.*: Vollautomatischer Radioimmunoassay - Ein Jahr Erfahrung mit dem ARIA II, NucCompact 13: 6-10 (1982)
- 95 *Huber, I., Nink, M., Krause, U., Beyer, J.*: Corticotropin-releasing-factor - a respiratory stimulant. Acta endocrinol. 114 Suppl. 283 49 (1987)
- 96 *Lyons, H.A.*: Centrally acting hormones and respiration Pharmac. Ther.B. Vol. 2 pp. 743-751 (1976)
- 97 *Zwillich, C.W., Naralino, M.R., Sutton F.D., Weil, J.V.*: Effects of progesterone on chemosensitivity in normal men. J. Lab. Clin. Med. 92: 262-269 (1978)
- 98 *Skatrud, J.B., Dempsey, J.A., Kaiser, D.G.*: Ventilatory response to medroxyprogesterone acetate in normal subjects: time course and mechanism. J. Appl. Physiol. 44: (1978)
- 99 *Milne, J.A., M.A., M.B., CH.B., M.R.C.O.G.*: The respiratory response to pregnancy, Postgraduate Medical Journal 55, 318-324 (1979)
- 100 *Kryger, M., Mc Cullough, R.E., Collins, D. Scoggin, C.H., Weil, J.V., Grover, R.F.*: Treatment of excessive polycythemia of high altitude with respiratory stimulant drugs. Am.Rev.resp.Dis. 117: 455-464(1978)
- 101 *Morikawa, T., Tanaka, Y., Maruyama, R., Nishibayashi, Y., Honda, Y.*: Comparison to two synthetic progesterones on ventilation in normal males: CMA vs. MPA, J. Appl. Physiol., Vol: 63 (4) 1610-1615 (1987)
- 102 *Moore, L.G., Mc Cullough, R., Weil, J.V.*: Increased HVR in pregnancy: relationship to hormonal and metabolic changes, J. Appl. Physiol., Vol: 62 (1) 158-163 (1987)

- 103 *Goodland, R.L., Reynolds, J.G., McCoord, A.B., Pommerenke, W.T.:* Respiratory and electrolyte effects induced by estrogen and progesterone. *Fertil. Steril.* 4: 300-316 (1953)
- 104 *Döring, G.K., Loeschecke, H.H., Ochwaldt, B.:* Weitere Untersuchungen über die Wirkung der Sexualhormone auf die Atmung. *Pflügers Arch.ges.Physiol.* 252: 216-230 (1950)
- 105 *Hagerman, R.D. and Vilee, C.A.:* Metabolic studies of the mechanism of action of estrogens. In: *Recent Advances in the Endocrinology of Reproduction.* Academic Press, New York, p. 317, (1959)
- 106 *Wilbrand, V., Porath, C.H., Mattaes, P., Jaster, R.:* Der Einfluß der Ovarialsteroiden auf die Funktion des Atemzentrum. *Arch. Gynec.* 191: 507-531 (1959)
- 107 *Lopatin, V.A.:* Some mechanisms of changes in external respiration during the menstrual cycle and pregnancy. *Human Physiol.* 5, 2, 134-143 (1979)
- 108 *Haigler jr., E.D., Pittman, J.A., Hershman, J.M., Baugh, Ch.M.:* Direct evaluation of pituitary thyrotropin reserve utilizing synthetic thyrotropin releasing hormone. *J. clin. Endocr.* 33 (1975) 33
- 109 *Nakagawa, K.:* Thyrotropin response to repeated injection of thyrotropin releasing hormone. *Horm. Metab. Res.* 7, 217 (1975)
- 110 *Staub, J.J., Girard, J., Mueller-Brand, J., Noelpf, B., Werner Zadow, I., Baur, U., Heitz, Ph., Genssenjaeger, E.:* Blunting of TSH response after repeated oral administration of TRH in normal and hypothyroid subjects. *J. clin. Endocr.* 46, 260 (1978)
- 111 *Maeda, K., Tanimoto, K.:* Epileptic seizures induced by thyrotropin releasing hormone. *Lancet* I, 1058 (1981).
- 112 *Breese, G.R., Cooper, B.R., Prange, A.J., Cott, J.M., Lipta, M.A.:* Interactions of TRH with centrally acting drugs in: *Prange A.J. ed. Thyroid axis, drugs and behaviour,* New York Raven Press 115 (1974)

- 113 *Brown, M.R.*: Thyrotropin releasing factor: a putative CNS regulator of the autonomic nervous system. *Life Sci.* 28: 1789-1795 (1981)
- 114 *Feuerstein, G., Hassan, A. and Faden, A.I.*: TRH: cardiovascular and sympathetic modulation in brain nuclei of the rat. *Peptides* 4: 617-620 (1983)
- 115 *Mattila, J. and Bunag, R.D.*: Sympathomimetic pressor responses to TRH in rats. *The American Physiological Society* 86-92 (1986)
- 116 *Leppäluoto, J., Virkkunen, P., Lybeck, H.*: Elimination of TRH in man. *J. clin.Endocrin.* 35: 477-482 (1972)
- 117 *Bassiri, R.M., Utiger, D.*: Metabolism and excretion of exogenous thyrotropin-releasing hormone in humans. *J.clin Invest.* 52: 1616-1619 (1973)
- 118 *Retienne, K., Schulz, F., Röthig, U., Kimbel, V., Bangel, S., Althoff, P., Bartelt, K.M., Schöffling, K.*: Experimentelle und klinische Befunde bei der Anwendung von synthetischem Thyreotropin-Releasing Hormon beim Menschen. *Verh. dtsch. Ges. inn. Med.* 77: 646-649 (1971)
- 119 *Steiner, H., Piva, F., Gavazzi, G., Studer, R.O., Gillessen, D., Martini, L.*: Different patterns of thyreotropin (TSH)-release, TSH-resynthesis and of corticosterone depression after in vivo administration of thyreotropin-releasing hormone (TRH) and of an isosteric analog of TRH. *Hormone Metab. Res.* 4: 484-488 (1972)
- 120 *Bowers, C.Y., Schally, A.V., Schalch, D.S., Gual, C., Kastin, A.J., Folkers, K.*: Activity and specificity of synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. *Biochem. biophys. Res.Comm.* 39: 352-355 (1970)
- 121 *Jackson, I.M.D.*: Thyrotropin-releasing hormone. *N Engl.J. Med.* Vol 306, 3: 145-155 (1982)
- 122 *D'Angelo, S.A., Wall, R.N., Bowers, C.Y.*: Acute and chronic effects of the thyrotropin releasing hormone (TRH) on TSH, ACTH and prolactin secretion in the goitrous rat. *Endocrinology* 92: T-6 (1973)

- 123 *Bethge, H., Wildmeister, W., Horster, F.A.:* Plasma-Cortisol-Spiegel nach intravenöser Injektion von Thyrotropin-Releasing Hormon (TRH) beim Menschen. Klin.Wschr. 50: 211-212 (1972)
- 124 *Karlberg, B.E., Almqvist, S., Werner, S.:* Effects of synthetic TRH on serum levels of HTSH, cortisol, STH, insulin and PBI in normal subjects and patients with pituitary and thyroid disorders. Acta endocr. 155: 7 (1971).
- 125 *Ormston, B.J., Kilborn, J.R., Garry, R., Amos, J., Hall, R.:* Further observations on the effect on synthetic thyrotropin-releasing hormone in man. Brit.med.J. 2: 199-202 (1971)
- 126 *Wildmeister, W., Bethge, H., Gries, F.A., Hessing, J., Horster, F.A., Solbach, H.G., Wiegelmann, W.:* Der Einfluß von synthetischem Thyreotropin-Releasing-Hormon (TRH) auf den Plasmaspiegel von somatotropem Hormon, Cortisol, freien Fettsäuren und Blutzucker. In: Horster, F.A., W. Wildmeister, F.E.Pausch: Thyreotropin-Releasing-Hormon. 137-141, Schattauer, Stuttgart (1972)
- 127 *Kraicer, J.:* Thyreotropin-releasing hormone does not alter the release of melanocyte-stimulating hormone or ACTH from the rat pars intermedia. Neuroendocrinology, 24 (3-4) 226-31 (1977)
- 128 *Jackson, I.M.:* Evolutionary significance of the phylogenetic distribution of the mammalian hypothalamic releasing hormones. Fed.Proc., 40 (11) 2545-52 (1981)
- 129 *Winokur, A., M.D., Ph.D.:* Thyrotropin Releasing Hormone (TRH) in the central nervous system, Dev.Psychiatry (7): 258-260 (1987)
- 130 *Jackson IMD & Reichlin, S.:* Thyrotropin-releasing hormone (TRH): distribution in hypothalamic and extrahypthalamic brain tissues of mammalian and submammalian chorolates. Endocrinology 95: 854-862 (1974)
- 131 *Winokur A. & Utiger, R.:* Thyrotropin-releasing hormone: regional distribution in rat brain. Science 185: 265-266 (1974)

- 132 *Kitzer, J.S., Palkovits, M., Brownstein M.J.:* Releasing factors in the circumventricular organs of the rat brain. *Endocrinology* 98 311-317 (1976)
- 133 *Lamberton, R.P., Lechan, R.M. Jackson, I.M.D.:* Ontogeny of thyrotropin releasing hormone and histidil-proline diketopiperazine in the rat central nervous system and pancreas. *Endocrinology* 115: 2400-2405 (1984)
- 134 *Jeffcoate, S., Linton, E., Lira, O., White, N.:* Age-dependent changes in the brain content, enzymatic inactivation, and hypophysiotropic action of TRH in the rat. In: Griffiths EC, Bennett GW (eds) *Thyrotropin-Releasing-Hormone*. Raven Press, New York p 145 (1983)
- 135 *Martino, E., Bambini, G., Bartalena, L., Aghini-Lombardi, F., Breccia, M., Baschieri, L., Pichera, A.:* Ontogeny of nyctohemeral variations of thyrotropin-releasing-hormone in rat hypothalamus.

Anhang

Tabelle 3: Alter, Körpergröße und Körpergewicht der 18 gesunden männlichen Probanden

Tabelle 4: Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, inspiratorischer Atemflußwert, expiratorischer Atemflußwert, endexpiratorische Atemgaskonzentrationen von Kohlendioxid und Sauerstoff sowie Herzfrequenz von 18 gesunden männlichen Probanden in der letzten Minute vor i.v.-Gabe von 400 Mikrogramm TRH

Tabelle 5: Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, inspiratorischer Atemflußwert, expiratorischer Atemflußwert, endexpiratorische Atemgaskonzentrationen von Kohlendioxid und Sauerstoff sowie Herzfrequenz von 18 gesunden männlichen Probanden in der ersten Wirkminute nach der 400 Mikrogramm TRH-Injektion

Tabelle 6: Atemfrequenz, Atemminutenvolumen, inspiratorischer Atemflußwert, expiratorischer Atemflußwert, endexpiratorische Atemgaskonzentrationen von Kohlendioxid und Sauerstoff sowie Herzfrequenz von 18 gesunden männlichen Probanden in der Vorphase, während der Invasion von TRH in die Blutbahn und innerhalb des Zeitraums von 4 Minuten nach vollständiger i.v.-Tropfinfusion von TRH

Tabelle 7: Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Tabelle 8: Konzentration des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) im Plasma von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Tabelle 9: Serumcortisol von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Tabelle 10: Konzentrationen von TSH (basal) und TSH (30 Min. n. TRH) sowie von Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) im Serum von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Tabelle 11: Verzeichnis der Abkürzungen

Tabelle 3

Alter, Körpergröße und Körpergewicht der 18 gesunden männlichen Probanden

Nummer des Probanden	Alter in Jahren	Körpergröße in cm	Körpergewicht in kg
-------------------------	--------------------	----------------------	------------------------

1	35	183	78
2	37	182	91
3	23	185	70
4	25	196	76
5	25	176	73
6	32	192	90
7	27	198	95
8	40	187	88
9	25	188	75
10	24	188	78
11	24	180	64
12	24	185	96
13	24	178	68
14	25	180	80
15	25	178	70
16	24	183	75
17	29	170	60
18	21	186	93

Mittelwert:	27,16	184,16	78,88
Standard- abweichung:	$\pm 5,48$	$\pm 6,94$	$\pm 10,94$
Variations- breite:	21-40	170-198	60-96

Atemfrequenz (AF1), Atemminutenvolumen (AMV1), inspiratorischer Atemflußwert (VIN1),
 expiratorischer Atemflußwert (VEX1), endexpiratorische Atemgaskonzentrationen von
 Kohlendioxid (PCO₂ 1) und Sauerstoff (PO₂ 1) und Herzfrequenz (HF1) von 18 gesunden
 männlichen Probanden in der letzten Minute vor i.v.-Gabe von 400 Mikrogramm TRH

Nummer des Probanden	AF1	AMV1	VIN1	VEX1	PCO ₂ 1	PO ₂ 1	HF1
1	18	7,4	1,1	1,0	37	101	116
2	16	14,0	1,8	1,8	29	118	85
3	14	8,8	1,4	1,0	37	104	78
4	9	8,7	1,6	0,8	40	96	64
5	11	6,0	1,3	1,2	37	99	52
6	13	7,5	1,3	1,0	34	106	86
7	12	7,0	1,6	1,5	34	103	65
8	6	17,0	2,9	2,4	27	115	72
9	12	7,3	1,2	0,8	38	102	59
10	13	7,1	1,6	0,8	40	100	60
11	11	5,8	0,9	0,7	39	100	50
12	26	9,6	1,4	1,3	39	104	60
13	6	5,3	1,6	0,8	41	90	91
14	12	8,1	1,2	0,9	32	102	68
15	13	6,0	0,9	0,9	41	93	66
16	12	7,6	1,4	1,0	37	101	65
17	12	5,6	0,7	0,7	40	92	74
18	22	9,3	1,3	1,0	39	101	75

Mittelwert:	13,22	6,23	1,40	1,09	36,71	101,53	71,44
Standardab- weichung:	+4,92	+2,97	+0,47	+0,43	+4,16	+7,19	+15,83
Variations- breite:	6-26	5,3-17,0	0,7-2,9	0,7-2,4	27-41	90-118	50-116

Atemfrequenz (AF2), Atemminutenvolumen (AMV2), inspiratorischer Atemflußwert (VIN2), expiratorischer Atemflußwert (VEX2), endexpiratorische Atemgaskonzentrationen von Kohlendioxid (PCO₂ 2) und Sauerstoff (PO₂ 2) und Herzfrequenz (HF2) von 18 gesunden männlichen Probanden in der ersten Wirkminute nach der 400 Mikrogramm TRH-Injektion

Nummer des Probanden	AF2	AMV2	VIN2	VEX2	PCO ₂ 2	PO ₂ 2	HF2
1	21	17,1	2,2	2,6	34	110	153
2	27	23,0	3,8	4,3	19	140	105
3	14	12,5	1,7	1,6	33	116	93
4	10	9,6	1,6	1,1	39	105	72
5	12	7,4	1,6	1,4	36	105	60
6	13	8,7	1,3	1,1	33	107	87
7	13	10,0	2,0	1,7	33	110	77
8	11	16,0	2,9	3,1	23	130	88
9	13	7,5	1,3	0,9	39	102	78
10	14	12,7	2,4	1,6	34	115	82
11	11	5,6	1,0	0,7	39	96	67
12	26	14,4	1,9	2,0	34	121	69
13	7	6,0	1,6	1,2	38	100	94
14	13	8,5	1,6	1,0	32	103	81
15	16	6,9	1,1	1,2	38	107	80
16	12	9,2	1,8	1,2	36	106	79
17	11	6,6	1,4	1,1	40	95	92
18	23	11,6	1,7	1,4	37	108	93

Mittelwert:	14,83	10,74	1,83	1,62	34,29	109,76	86,11
Standardab-							
weichung:	+5,63	+4,57	+0,67	+0,90	+5,65	+11,73	+20,07
Variations-							
breite:	7-27	5,6-23	1-3,8	0,7-4,3	19-40	95-140	60-153

Atemfrequenz (AF), Atemminutenvolumen (AMV), inspiratorischer Atemflußwert (Delta-Vinsp), expiratorischer Atemflußwert (Delta-Vexp), endexpiratorische Atemgaskonzentrationen von Kohlendioxid (PET CO2) und Sauerstoff (PET O2) sowie Herzfrequenz (HF) von 18 gesunden männlichen Probanden in der Vorphase, während der Invasion von TRH in die Blutbahn und innerhalb des Zeitraums von 4 Minuten nach vollständiger i.v. Tropfinfusion von 400 Mikrogramm TRH

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
1	NaCL1: 18	NaCL1: 7,8	NaCL1: 1,1	NaCL1: 1,0	NaCL1: 38	NaCL1: 101	NaCL1: 116
	NaCL2: 18	NaCL2: 7,6	NaCL2: 1,0	NaCL2: 1,0	NaCL2: 37	NaCL2: 100	NaCL2: 114
	1'v.NaCL2: 18	1'v.NaCL2: 7,8	1'v.NaCL2: 1,0	1'v.NaCL2: 0,9	1'v.NaCL2: 38	1'v.NaCL2: 102	1'v.NaCL2: 114
	1'v.TRH400: 18	1'v.TRH400: 7,4	1'v.TRH400: 1,1	1'v.TRH400: 1,0	1'v.TRH400: 37	1'v.TRH400: 101	1'v.TRH400: 116
	TRH400: 21	TRH400: 17,1	TRH400: 2,2	TRH400: 2,6	TRH400: 34	TRH400: 110	TRH400: 153
	1'n.TRH400: 21	1'n.TRH400: 10,9	1'n.TRH400: 1,6	1'n.TRH400: 2,1	1'n.TRH400: 31	1'n.TRH400: 114	1'n.TRH400: 130
	2'n.TRH400: 14	2'n.TRH400: 5,2	2'n.TRH400: 0,9	2'n.TRH400: 1,0	2'n.TRH400: 31	2'n.TRH400: 108	2'n.TRH400: 117
	3'n.TRH400: 16	3'n.TRH400: 5,5	3'n.TRH400: 0,8	3'n.TRH400: 1,1	3'n.TRH400: 32	3'n.TRH400: 105	4'n.TRH400: 118
	4'n.TRH400: 18	4'n.TRH400: 6,3	4'n.TRH400: 0,9	4'n.TRH400: 1,2	4'n.TRH400: 31	4'n.TRH400: 102	6'n.TRH400: 116
2	NaCL1: 16	NaCL1: 11	NaCL1: 1,3	NaCL1: 1,4	NaCL1: 33	NaCL1: 114	NaCL1: 86
	NaCL2: 16	NaCL2: 12	NaCL2: 1,4	NaCL2: 1,8	NaCL2: 31	NaCL2: 117	NaCL2: 85
	1'v.NaCL2: 16	1'v.NaCL2: 12	1'v.NaCL2: 1,4	1'v.NaCL2: 1,8	1'v.NaCL2: 32	1'v.NaCL2: 114	1'v.NaCL2: 84
	1'v.TRH400: 16	1'v.TRH400: 14	1'v.TRH400: 1,8	1'v.TRH400: 1,8	1'v.TRH400: 29	1'v.TRH400: 118	1'v.TRH400: 85
	TRH400: 27	TRH400: 23	TRH400: 3,8	TRH400: 4,3	TRH400: 19	TRH400: 140	TRH400: 105
	1'n.TRH400: 27	1'n.TRH400: 21	1'n.TRH400: 3,5	1'n.TRH400: 4,0	1'n.TRH400: 18	1'n.TRH400: 138	1'n.TRH400: 97
	2'n.TRH400: 23	2'n.TRH400: 20	2'n.TRH400: 3,3	2'n.TRH400: 3,4	2'n.TRH400: 18	2'n.TRH400: 136	2'n.TRH400: 91
	3'n.TRH400: 20	3'n.TRH400: 14	3'n.TRH400: 2,2	3'n.TRH400: 1,8	3'n.TRH400: 21	3'n.TRH400: 130	4'n.TRH400: 80
	4'n.TRH400: 16	4'n.TRH400: 14	4'n.TRH400: 2,0	4'n.TRH400: 1,7	4'n.TRH400: 23	4'n.TRH400: 128	6'n.TRH400: 79

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
3	NaCL1:	8,1	NaCL1:	NaCL1:	1,0	NaCL1:	105
	NaCL2:	7,6	NaCL2:	NaCL2:	0,8	NaCL2:	103
	1'v.NaCL2:	7,0	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	0,8	1'v.NaCL2:	100
	1'v.TRH400:	8,8	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1,0	1'v.TRH400:	104
	TRH400:	12,5	TRH400:	TRH400:	1,6	TRH400:	116
	1'n.TRH400:	10,9	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1,5	1'n.TRH400:	118
	2'n.TRH400:	10,0	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	1,4	2'n.TRH400:	114
	3'n.TRH400:	8,4	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	1,1	3'n.TRH400:	112
	4'n.TRH400:	7,9	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	1,0	4'n.TRH400:	105
	NaCL1:	8,1	NaCL1:	NaCL1:	0,7	NaCL1:	100
	NaCL2:	8,0	NaCL2:	NaCL2:	0,7	NaCL2:	96
	1'v.NaCL2:	7,5	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	0,7	1'v.NaCL2:	97
	1'v.TRH400:	8,7	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	0,8	1'v.TRH400:	96
	TRH400:	9,6	TRH400:	TRH400:	1,1	TRH400:	105
4	1'n.TRH400:	9,1	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1,0	1'n.TRH400:	103
	2'n.TRH400:	8,2	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	1,0	2'n.TRH400:	100
	3'n.TRH400:	7,0	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	0,9	3'n.TRH400:	97
	4'n.TRH400:	7,0	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	0,8	4'n.TRH400:	94
	NaCL1:	8,1	NaCL1:	NaCL1:	0,7	NaCL1:	100
	NaCL2:	8,0	NaCL2:	NaCL2:	0,7	NaCL2:	96
	1'v.NaCL2:	7,5	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	0,7	1'v.NaCL2:	97
	1'v.TRH400:	8,7	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	0,8	1'v.TRH400:	96
	TRH400:	9,6	TRH400:	TRH400:	1,1	TRH400:	105
	1'n.TRH400:	9,1	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1,0	1'n.TRH400:	103
	2'n.TRH400:	8,2	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	1,0	2'n.TRH400:	100
	3'n.TRH400:	7,0	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	0,9	3'n.TRH400:	97
	4'n.TRH400:	7,0	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	0,8	4'n.TRH400:	94
	NaCL1:	8,1	NaCL1:	NaCL1:	0,7	NaCL1:	100
	NaCL2:	8,0	NaCL2:	NaCL2:	0,7	NaCL2:	96
	1'v.NaCL2:	7,5	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	0,7	1'v.NaCL2:	97
	1'v.TRH400:	8,7	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	0,8	1'v.TRH400:	96
	TRH400:	9,6	TRH400:	TRH400:	1,1	TRH400:	105
	1'n.TRH400:	9,1	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1,0	1'n.TRH400:	103
	2'n.TRH400:	8,2	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	1,0	2'n.TRH400:	100
	3'n.TRH400:	7,0	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	0,9	3'n.TRH400:	97
	4'n.TRH400:	7,0	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	0,8	4'n.TRH400:	94
	NaCL1:	8,1	NaCL1:	NaCL1:	0,7	NaCL1:	100
	NaCL2:	8,0	NaCL2:	NaCL2:	0,7	NaCL2:	96
	1'v.NaCL2:	7,5	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	0,7	1'v.NaCL2:	97
	1'v.TRH400:	8,7	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	0,8	1'v.TRH400:	96
	TRH400:	9,6	TRH400:	TRH400:	1,1	TRH400:	105
	1'n.TRH400:	9,1	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1,0	1'n.TRH400:	103
	2'n.TRH400:	8,2	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	1,0	2'n.TRH400:	100
	3'n.TRH400:	7,0	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	0,9	3'n.TRH400:	97
	4'n.TRH400:	7,0	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	0,8	4'n.TRH400:	94

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
5	NaCL1: 11	NaCL1: 6,8	NaCL1: 1,2	NaCL1: 1,2	NaCL1: 36	NaCL1: 107	NaCL1: 50
	NaCL2: 11	NaCL2: 6,9	NaCL2: 1,3	NaCL2: 1,2	NaCL2: 37	NaCL2: 100	NaCL2: 50
	1'v.NaCL2: 11	1'v.NaCL2: 6,6	1'v.NaCL2: 1,3	1'v.NaCL2: 1,3	1'v.NaCL2: 36	1'v.NaCL2: 102	1'v.NaCL2: 52
	1'v.TRH400: 11	1'v.TRH400: 6,0	1'v.TRH400: 1,3	1'v.TRH400: 1,2	1'v.TRH400: 37	1'v.TRH400: 99	1'v.TRH400: 52
	TRH400: 12	TRH400: 7,4	TRH400: 1,6	TRH400: 1,4	TRH400: 36	TRH400: 105	TRH400: 60
	1'n.TRH400: 11	1'n.TRH400: 7,8	1'n.TRH400: 1,6	1'n.TRH400: 1,8	1'n.TRH400: 35	1'n.TRH400: 107	1'n.TRH400: 50
	2'n.TRH400: 11	2'n.TRH400: 6,0	2'n.TRH400: 1,2	2'n.TRH400: 1,5	2'n.TRH400: 35	2'n.TRH400: 108	2'n.TRH400: 49
	3'n.TRH400: 11	3'n.TRH400: 5,5	3'n.TRH400: 1,2	3'n.TRH400: 1,1	3'n.TRH400: 37	3'n.TRH400: 95	3'n.TRH400: 50
	4'n.TRH400: 11	4'n.TRH400: 7,1	4'n.TRH400: 1,6	4'n.TRH400: 1,5	4'n.TRH400: 36	4'n.TRH400: 101	4'n.TRH400: 50

6	NaCL1: 13	NaCL1: 8,2	NaCL1: 1,4	NaCL1: 1,2	NaCL1: 35	NaCL1: 108	NaCL1: 87
	NaCL2: 13	NaCL2: 7,8	NaCL2: 1,3	NaCL2: 1,0	NaCL2: 34	NaCL2: 106	NaCL2: 86
	1'v.NaCL2: 13	1'v.NaCL2: 7,9	1'v.NaCL2: 1,2	1'v.NaCL2: 1,1	1'v.NaCL2: 34	1'v.NaCL2: 106	1'v.NaCL2: 87
	1'v.TRH400: 13	1'v.TRH400: 7,5	1'v.TRH400: 1,3	1'v.TRH400: 1,0	1'v.TRH400: 34	1'v.TRH400: 106	1'v.TRH400: 86
	TRH400: 13	TRH400: 8,7	TRH400: 1,3	TRH400: 1,1	TRH400: 33	TRH400: 107	TRH400: 87
	1'n.TRH400: 13	1'n.TRH400: 8,0	1'n.TRH400: 1,3	1'n.TRH400: 1,2	1'n.TRH400: 33	1'n.TRH400: 109	1'n.TRH400: 83
	2'n.TRH400: 13	2'n.TRH400: 7,0	2'n.TRH400: 1,1	2'n.TRH400: 1,1	2'n.TRH400: 34	2'n.TRH400: 104	2'n.TRH400: 81
	3'n.TRH400: 13	3'n.TRH400: 6,8	3'n.TRH400: 1,1	3'n.TRH400: 1,1	3'n.TRH400: 34	3'n.TRH400: 101	3'n.TRH400: 81
	4'n.TRH400: 13	4'n.TRH400: 6,7	4'n.TRH400: 1,1	4'n.TRH400: 1,1	4'n.TRH400: 33	4'n.TRH400: 103	4'n.TRH400: 82

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
7	NaCL1:	10	8,5	NaCL1:	1,4	NaCL1:	103
	NaCL2:	10	8,2	NaCL2:	1,7	NaCL2:	98
	1'v.NaCL2:	12	6,0	1'v.NaCL2:	1,5	1'v.NaCL2:	97
	1'v.TRH400:	12	7,0	1'v.TRH400:	1,6	1'v.TRH400:	103
	TRH400:	13	10,0	TRH400:	2,0	TRH400:	110
	1'n.TRH400:	14	8,5	1'n.TRH400:	1,8	1'n.TRH400:	114
	2'n.TRH400:	11	7,6	2'n.TRH400:	1,5	2'n.TRH400:	108
	3'n.TRH400:	11	6,2	3'n.TRH400:	1,4	3'n.TRH400:	101
	4'n.TRH400:	11	6,9	4'n.TRH400:	1,4	4'n.TRH400:	95
8	NaCL1:	11	13,5	NaCL1:	2,1	NaCL1:	127
	NaCL2:	7	11,5	NaCL2:	2,7	NaCL2:	115
	1'v.NaCL2:	8	11,6	1'v.NaCL2:	2,2	1'v.NaCL2:	124
	1'v.TRH400:	6	17,0	1'v.TRH400:	2,9	1'v.TRH400:	115
	TRH400:	11	16,0	TRH400:	2,9	TRH400:	130
	1'n.TRH400:	8	19,5	1'n.TRH400:	2,7	1'n.TRH400:	128
	2'n.TRH400:	8	15,2	2'n.TRH400:	2,2	2'n.TRH400:	126
	3'n.TRH400:	7	19,7	3'n.TRH400:	2,8	3'n.TRH400:	122
	4'n.TRH400:	6	20,0	4'n.TRH400:	3,0	4'n.TRH400:	117

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
9	NaCL1:	12	7,3	NaCL1: 1,2	NaCL1: 38	NaCL1: 102	NaCL1: 60
	NaCL2:	12	7,2	NaCL2: 1,1	NaCL2: 38	NaCL2: 105	NaCL2: 60
	1'v.NaCL2:	12	7,4	1'v.NaCL2: 1,2	1'v.NaCL2: 38	1'v.NaCL2: 105	1'v.NaCL2: 59
	1'v.TRH400:	12	7,3	1'v.TRH400: 1,2	1'v.TRH400: 38	1'v.TRH400: 102	1'v.TRH400: 59
	TRH400:	13	7,5	TRH400: 1,3	TRH400: 39	TRH400: 102	TRH400: 78
	1'n.TRH400:	12	7,5	1'n.TRH400: 1,2	1'n.TRH400: 38	1'n.TRH400: 103	1'n.TRH400: 75
	2'n.TRH400:	11	7,2	2'n.TRH400: 1,1	2'n.TRH400: 38	2'n.TRH400: 105	2'n.TRH400: 68
	3'n.TRH400:	13	6,8	3'n.TRH400: 1,2	3'n.TRH400: 38	3'n.TRH400: 102	3'n.TRH400: 63
	4'n.TRH400:	13	6,8	4'n.TRH400: 1,2	4'n.TRH400: 38	4'n.TRH400: 104	4'n.TRH400: 60
10	NaCL1:	14	6,8	NaCL1: 1,3	NaCL1: 40	NaCL1: 103	NaCL1: 57
	NaCL2:	15	6,8	NaCL2: 1,5	NaCL2: 41	NaCL2: 103	NaCL2: 57
	1'v.NaCL2:	14	6,8	1'v.NaCL2: 1,5	1'v.NaCL2: 41	1'v.NaCL2: 98	1'v.NaCL2: 58
	1'v.TRH400:	13	7,1	1'v.TRH400: 1,6	1'v.TRH400: 40	1'v.TRH400: 100	1'v.TRH400: 60
	TRH400:	14	12,7	TRH400: 2,4	TRH400: 34	TRH400: 115	TRH400: 82
	1'n.TRH400:	12	8,7	1'n.TRH400: 1,5	1'n.TRH400: 34	1'n.TRH400: 114	1'n.TRH400: 66
	2'n.TRH400:	13	6,3	2'n.TRH400: 1,2	2'n.TRH400: 37	2'n.TRH400: 100	2'n.TRH400: 59
	3'n.TRH400:	13	5,7	3'n.TRH400: 1,1	3'n.TRH400: 39	3'n.TRH400: 95	3'n.TRH400: 56
	4'n.TRH400:	13	6,9	4'n.TRH400: 1,2	4'n.TRH400: 40	4'n.TRH400: 95	4'n.TRH400: 54

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
11	NaCL1:	11	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	11	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	11	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	11	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	11	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	11	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	11	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	11	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	11	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:
12	NaCL1:	25	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	27	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	26	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	26	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	26	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	26	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	26	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	26	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	26	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
13	NaCL1:	6	5,0	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	6	5,4	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	6	6,3	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	6	5,3	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	7	6,0	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	6	4,5	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	6	4,8	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	6	5,1	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	6	5,3	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:
14	NaCL1:	8	14,4	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	9	12,5	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	11	11,7	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	12	8,1	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	13	8,5	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	12	14,0	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	14	10,9	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	14	8,9	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	13	7,2	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
15	NaCL1:	6,6	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	5,8	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	6,5	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	6,0	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	6,9	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	5,4	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	5,5	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	5,4	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	6,0	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:
	13	NaCL1:	1,0	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	13	NaCL2:	0,9	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	13	1'v.NaCL2:	1,0	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	13	1'v.TRH400:	0,9	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	16	TRH400:	1,1	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	15	1'n.TRH400:	1,0	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
16	NaCL1:	8,3	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	7,1	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	7,7	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	7,6	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	9,2	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	9,8	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	7,4	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	7,4	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	6,6	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:
	12	NaCL1:	1,6	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	12	NaCL2:	1,4	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	12	1'v.NaCL2:	1,6	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	12	1'v.TRH400:	1,4	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	12	TRH400:	1,8	TRH400:	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	12	1'n.TRH400:	1,9	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:

Nr.d. Prob.	AF min-1	AMV L/min	Delta-Vinsp L/sec	Delta-Vexsp L/sec	PET CO2 mm Hg	PET O2 mm Hg	HF min-1
17	NaCL1:	10	NaCL1:	0,8	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	11	NaCL2:	0,8	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	12	1'v.NaCL2:	0,8	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	12	1'v.TRH400:	0,7	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	11	TRH400:	1,1	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	12	1'n.TRH400:	0,9	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	12	2'n.TRH400:	0,9	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	12	3'n.TRH400:	0,9	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	12	4'n.TRH400:	0,8	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:
18	NaCL1:	22	NaCL1:	1,4	NaCL1:	NaCL1:	NaCL1:
	NaCL2:	22	NaCL2:	1,3	NaCL2:	NaCL2:	NaCL2:
	1'v.NaCL2:	22	1'v.NaCL2:	1,3	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:	1'v.NaCL2:
	1'v.TRH400:	22	1'v.TRH400:	1,3	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:	1'v.TRH400:
	TRH400:	23	TRH400:	1,7	TRH400:	TRH400:	TRH400:
	1'n.TRH400:	22	1'n.TRH400:	1,5	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:	1'n.TRH400:
	2'n.TRH400:	22	2'n.TRH400:	1,4	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:	2'n.TRH400:
	3'n.TRH400:	22	3'n.TRH400:	1,2	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:	3'n.TRH400:
	4'n.TRH400:	22	4'n.TRH400:	1,1	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:	4'n.TRH400:

Tabelle 7

Konzentration der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Nummmer des Probanden	Adrenalin (ng/l)		Noradrenalin (ng/l)	
	vor TRH	nach TRH	vor TRH	nach TRH
1	18	24	116	81
2	24	6	209	128
3	12	6	58	46
4	24	42	69	174
5	36	24	93	58
6	12	0	69	23
7	0	24	69	69
8	18	24	69	69
9	42	24	69	81
10	13	13	57	79
11	19	13	125	125
12	26	26	68	102
13	66	46	125	102
14	52	33	102	125
15	33	26	125	125
16	13	13	68	45
17	26	26	79	68
18	33	26	125	91
Mittelwert:	25,9444	22	94,1666	88,3888
Standardabweichung:	$\pm 15,4936$	$\pm 11,5950$	$\pm 37,2562$	$\pm 36,1634$
Variationsbreite:	0 - 66	0 - 46	57 - 209	23 - 174

Tabelle 8

Konzentration des Adrenocorticotropen Hormons (ACTH) im Plasma von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Nummmer des Probanden	ACTH (pg/ml) vor TRH	ACTH (pg/ml) nach TRH
1	24,2	28,2
2	30,9	21,5
3	23,3	19,5
4	26,4	21,9
5	15,0	17,1
6	30,4	29,4
7	19,8	12,0
8	37,1	32,5
9	24,8	19,1
10	19,0	16,6
11	17,5	12,1
12	10,8	15,2
13	28,0	29,6
14	17,7	12,1
15	7,7	4,2
16	10,5	4,4
17	11,5	2,1
18	16,7	12,1
Mittelwert:	20,6277	17,1777
Standardab- weichung:	$\pm 7,8730$	$\pm 8,7173$
Variations- breite:	7,7 - 37,1	2,1 - 32,5

Tabelle 9

Serumcortisol von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Nummmmer des Probanden	Cortisol (ug/dl) vor TRH	Cortisol (ug/dl) nach TRH
1	9,0	11,6
2	7,9	12,7
3	9,7	14,3
4	6,4	7,4
5	8,9	8,2
6	10,6	7,7
7	8,9	6,5
8	9,9	6,5
9	5,2	7,1
10	9,4	11,1
11	6,5	4,9
12	7,5	5,0
13	15,8	14,3
14	7,2	2,6
15	13,9	12,2
16	6,8	15,2
17	19,9	11,4
18	15,9	11,8
Mittelwert:	9,9666	9,4722
Standardab- weichung:	$\pm 3,9323$	$\pm 3,7106$
Variations- breite:	5,2 - 19,9	2,6 - 15,2

Tabelle 10

Konzentrationen von TSH (basal) und TSH (30 Min. n. TRH) sowie von Trijodthyronin (T_3) und Thyroxin (T_4) im Serum von 18 gesunden männlichen Probanden vor und 30 Minuten nach intravenöser Injektion von 400 Mikrogramm TRH

Nummmer des Probanden	TSH (basal) uE/ml	TSH (30 M.n. TRH) uE/ml	T_3 ng/dl	T_4 ng/dl
1	1,38	12,87	138	6,6
2	0,56	4,31	165	8,4
3	1,45	13,61	119	5,9
4	1,93	12,39	125	6,5
5	1,17	10,42	112	7,2
6	2,17	17,61	147	9,1
7	0,64	7,37	96	6,9
8	1,42	15,25	102	5,9
9	2,76	14,14	103	6,8
10	0,07	3,74	62	2,4
11	1,36	10,45	98	6,3
12	1,32	8,57	92	6,4
13	0,57	6,66	130	8,7
14	1,35	9,11	147	8,2
15	0,22	13,57	134	6,1
16	1,18	10,97	149	7,5
17	1,66	11,52	134	7,7
18	1,91	11,76	144	8,8
Mittelwert:	1,2844	10,7955	122,0555	6,965
Standardabweichung:	$\pm 0,6691$	$\pm 3,5757$	$\pm 25,3321$	$\pm 1,4991$
Variationsbreite:	0,07-2,76	3,74-17,61	62-165	2,4-9,1
Wiederholte Untersuchung bei Proband Nr. 10:	1,20	4,93	111	4,5

Tabelle 11

Verzeichnis der Abkürzungen

A.	=	Arteria
ACTH	=	Adrenocorticotropes Hormon
ALS	=	Amyotrophische Lateralsklerose
FT ₃	=	freies Trijodthyronin
FT ₄	=	freies Thyroxin
hPRL	=	humanes Prolaktin
i.c.v.	=	intracerebroventriculär
INN	=	International non-proprietary name
i.v.	=	intravenös
Min.	=	Minute
N.	=	Nervus
NE	=	Norepinephrin = Noradrenalin
p	=	Signifikanzbereich
p.i.	=	post injectionem
Sek.(sec)	=	Sekunde
SEM	=	Standard error of the mean
T ₃	=	Trijodthyronin
T ₄	=	Tetraiodthyronin = Thyroxin (Kurzform)
TRH	=	Thyreotropin - Releasing - Hormon, Protirelin (INN)
TSH	=	Thyreoida-stimulierendes Hormon, = Thyreotropin, Thyrotrophin (INN)
VIP	=	Vasoaktives Intestinales Polypeptid
vs.	=	versus

Herrn Priv. Doz. Dr. U. Krause danke ich dafür, daß er mir das Thema zur selbständigen Bearbeitung überließ und mir in zahlreichen Diskussionen beratend zur Seite stand.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. med. M. Nink für die freundliche Unterstützung beim Aufbau der Apparaturen und für die wertvolle Hilfe bei der Durchführung der Arbeit.

Herrn Prof. Dr. med. Rudolf Ferlinz, Leiter der Abteilung für Pneumologie, danke ich für die freundliche Bereitstellung der Laborräume und die Überlassung der Apparaturen.

Herrn Dr. med. K.-H. Schicketanz, Institut für Medizinische Statistik und Dokumentation, danke ich für statistische Beratung.

Den med.-technischen Assistentinnen im Lungenfunktionslabor der Abteilung für Pneumologie, Frau G. Kuhn und Frau M. Maurer, danke ich für ihre Unterstützung und ihr freundliches Entgegenkommen im Verlauf der Arbeit.

Ehrenwörtliche Erklärung

Ich versichere, daß ich die vorliegende Dissertation ohne unerlaubte Hilfe angefertigt, das benutzte Schrifttum vollständig erwähnt habe und daß die Dissertation noch von keiner anderen Fakultät abgelehnt worden ist.

Neu-Isenburg, den 09. September 1988

L e b e n s l a u f

Name: Wolfgang Heuberger

Wohnort: Schönbornring 16
6078 Neu-Isenburg 2

Geburtsdatum: 09.08.1949

Geburtsort: Idar-Oberstein

Eltern: Heribert Heuberger,
Gendarmeriebeamter

Gretel Heuberger,
geb. Ludwig, Hausfrau

Familienstand: verheiratet

Konfession: röm.-katholisch

Schulausbildung:

Volksschule in Treis/Mosel: 1956 - 1961

*Gymnasium mit Internat
in Lantershofen b. Ahrweiler:* 1962 - 1967

*Staatl. Neusprachl. Gymnasium
in Bad Neuenahr-Ahrweiler:* 1967 - 1970

Reifeprüfung: 1970

Berufsausbildung:

*Lehre als Apothekerpraktikant:
(Kurfürst-Balduin Apotheke,
Kaisersesch)* 1970 - 1972

*Vorexamen als Apothekerassistent
in Koblenz:* 1972

*Erwerb der Zusatzbezeichnung
"PTA" in Koblenz:* 1973

Berufspraxis:

Tätigkeit als
Apothekerassistent in
Kurfürst-Balduin Apotheke,
Kaisersesch,
in Bahnhof-Apotheke, Ulmen,
in Rosen-Apotheke, Daun: 1972 - 1977

Studium:

4 Semester Pharmaziestudium
an der Universität Saarbrücken: 1977 - 1979

Studium der Medizin an der
Johannes Gutenberg-Universität
in Mainz: 1979 - 1986

Approbation als Arzt: 1986

Neu-Isenburg, 9. September 1988

